

28.07.03



REC'D 25 AUG 2003

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

### COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 04 JUIN 2003

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

#### DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

### BEST AVAILABLE COPY

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**

page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 300301

**LISTE DES PIÈCES**  
E 30 JUIL 2002  
J 75 INPI PARIS  
D'ENREGISTREMENT 0209674  
TONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI  
E DE DÉPÔT ATTRIBUÉE 30 JUIL 2002  
L'INPI  
s références pour ce dossier  
cultatif) BIF023109/FR

**NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE  
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE**  
RINUY, SANTARELLI  
14, avenue de la Grande Armée,  
75017 PARIS

**Confirmation d'un dépôt par télécopie** ☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

**NATURE DE LA DEMANDE** **Cochez l'une des 4 cases suivantes**

|   |                                     |
|---|-------------------------------------|
| Demande de brevet   | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Demande de certificat d'utilité   | <input type="checkbox"/>            |
| Demande divisionnaire   | <input type="checkbox"/>            |
| Demande de brevet initiale<br>ou demande de certificat d'utilité initiale     | N° _____ Date _____                 |
| Transformation d'une demande de<br>brevet européen Demande de brevet initiale | N° _____ Date _____                 |

**TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)**  
Procédé de préparation d'amines primaires.

**DÉCLARATION DE PRIORITÉ  
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE  
LA DATE DE DÉPÔT D'UNE  
DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE**

|                      |    |
|----------------------|----|
| Pays ou organisation | N° |
| Date                 |    |
| Pays ou organisation | N° |
| Date                 |    |
| Pays ou organisation | N° |
| Date                 |    |

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

**DEMANDEUR** ☐ S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

|                                   |                                  |
|-----------------------------------|----------------------------------|
| Nom ou dénomination sociale       | CLARIANT (FRANCE)                |
| Prénoms                           |                                  |
| Forme juridique                   | Société par actions simplifiée   |
| N° SIREN                          |                                  |
| Code APE-NAF                      |                                  |
| Rue                               | 70, Avenue du Général de Gaulle, |
| Code postal et ville              | 92 800 PUTEAUX                   |
| Pays                              | FRANCE                           |
| Nationalité                       | FRANCAISE                        |
| N° de téléphone (facultatif)      |                                  |
| N° de télécopie (facultatif)      |                                  |
| Adresse électronique (facultatif) |                                  |



|   |  |  |               |
|---|--|--|---------------|
| REMISE DES PIÈCES<br>DATE <b>30 JUIL 2002</b><br>LIEU <b>75 INPI PARIS</b><br>N° D'ENREGISTREMENT <b>0209674</b><br>NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI  |  | Réservé à l'INPI   | DB 540 W / 31 |
| Vos références pour ce dossier :<br><i>(facultatif)</i>   |  | <b>BIF023109/FR</b>  |               |
| <b>6 MANDATAIRE</b><br>Nom<br>Prénom<br>Cabinet ou Société<br>N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel<br>Adresse<br>Rue<br>Code postal et ville<br>N° de téléphone <i>(facultatif)</i><br>N° de télécopie <i>(facultatif)</i><br>Adresse électronique <i>(facultatif)</i> |  | <b>RINUY, SANTARELLI</b><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><b>14 AVENUE DE LA GRANDE ARMÉE</b><br><br><b>75 017   PARIS</b><br><b>01 40 55 43 43</b>  |               |
| <b>7 INVENTEUR (S)</b><br>Les inventeurs sont les demandeurs  |  | <input type="checkbox"/> Oui<br><input checked="" type="checkbox"/> Non <b>Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée</b>  |               |
| <b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b><br>Établissement immédiat ou établissement différé  |  | Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)<br><input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat<br><input type="checkbox"/> Établissement différé   |               |
| Paiement échelonné de la redevance  |  | <b>Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques</b><br><input type="checkbox"/> Oui<br><input type="checkbox"/> Non  |               |
| <b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>   |  | Uniquement pour les personnes physiques<br><input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition)<br><input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence): |               |
| Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes   |  |  |               |
| <b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b><br>(Nom et qualité du signataire)   |  | <b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>  |               |
| <br>Georges PERIN N°92.1191<br>RINUY, SANTARELLI  |  | <br>MME BLANCANEUX   |               |

5 La présente invention concerne un procédé de préparation d'amines primaires, d'amines primaires optiquement actives et de nouveaux intermédiaires utiles à cette fin.

Les amines primaires et plus particulièrement les amines primaires optiquement actives sont des composés qui peuvent être utilisés pour  
10 la préparation de médicaments, de produits phytosanitaires ainsi que leurs intermédiaires ou comme agents de résolution pour les amines optiquement actives seulement.

Si il existe de nombreuses méthodes de synthèse des amines primaires, peu de méthodes permettent d'accéder à des amines primaires  
15 optiquement actives.

Il est connu que ces amines optiquement actives peuvent être préparées par voie enzymatique. Cependant, cette méthode présente différents inconvénients comme l'utilisation de grandes quantités d'enzyme, des temps de réaction très grands, des milieux de réaction dilués et des étapes de purification  
20 compliquées.

Une autre méthode est la résolution optique d'un mélange racémique en utilisant par exemple un acide optiquement actif. L'inconvénient majeur de ce procédé est la perte de 50% de produit.

D'autres méthodes ont été utilisées comme l'hydrogénation  
25 asymétrique d'imines en présence d'un ligand chiral ou encore la réduction d'imines avec un hydrure de métal alcalin optiquement actif. Enfin, des méthodes utilisant un inducteur chiral pour l'induction asymétrique ont été développées pour accéder à ces amines optiquement actives, comme par exemple la méthodologie développée par Enders ( In *Asymmetric Synthesis*  
30 Morrison J.D., Ed. ; Academic : Orlando (1984) ; Vol. 3B p275) avec les copules chirales SAMP, (S)-1-Amino-2-(Méthoxyméthyl)Pyrrolidine, et RAMP, (R)-1-Amino-2-(Méthoxyméthyl)Pyrrolidine.

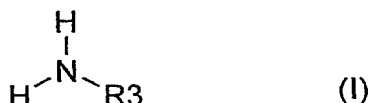
Néanmoins, ces différentes méthodes utilisent des réactifs onéreux et difficiles à préparer.

Il serait donc souhaitable de disposer d'un procédé de préparation d'amines primaires optiquement actives qui permette de résoudre les problèmes précédents, en partant de matières disponibles commercialement et peu onéreuses.

Katritzky, A. R. et Coll. (Tetrahedron : asymmetry, (1996), Vol. 7, N° 6, 1621-1630) décrit l'utilisation du synthon chirale (S,S)-4-amino-3,5-bis-(1-hydroxyéthyl)-1,2,4-triazole, préparé à partir du (S)-acide lactique et de l'hydrate d'hydrazine dans des réactions d'alkylation diastéréosélectives sur des liaisons CN d'hydrazones mais la libération des amines chirales n'est pas décrite.

La demanderesse a découvert que la réaction d'un sel de triazolium dérivé des synthons 4-amino-1,2,4-triazole avec un hydrure conduisait à des amines primaires ou des amines primaires optiquement actives sans épimérisation du centre stéréogénique.

C'est pourquoi la présente demande a pour objet un procédé de préparation d'amines primaires de formule (I) :



20 dans laquelle  
R3 représente

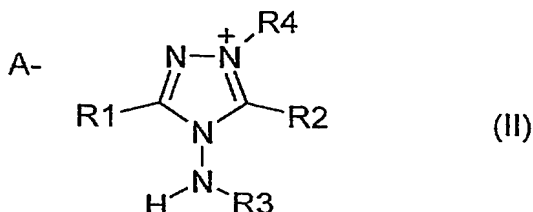
- 
- un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes hydroxy, amino, alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,
  - un groupement cycloalkyle renfermant de 5 à 7 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou alkoxy renfermant de 1 à 6

atomes de carbone,

- un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkoxy renfermant de 1 à 6

5 atomes de carbone ou phényle,

par réaction d'un sel de triazolium de formule (II) :



dans laquelle

R1 et R2, identiques ou différents, représentent

- 10 - l'hydrogène,
- un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,  $-(OCH_2CH_2O)_n$  R''' dans lequel n représente un nombre entier allant de 1 à 4 et R''' est un groupe alkyle linéaire
- 15 ou ramifié renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, -O-aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle, -O-aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs
- 20 groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle ;
- un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes
- 25 de carbone ou phényle;
- un groupement aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6

atomes de carbone ou phényle

R3 a la signification déjà indiquée,

R4 représente

- 5 - un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical -COOH ou un groupe -COOR''' dans lequel R''' représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 4 atomes de carbone
- 10 - un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou un radical -COOH ou un groupe -COOR''' dans lequel R''' représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 4 atomes de carbone
- un reste d'un polymère organique fonctionnalisé par un groupe alkylant
- 15 A représente
  - un halogène,
  - un groupement alkylsulfonate renfermant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes halogène,
  - un groupement arylsulfonate renfermant de 6 à 10 atomes de carbone
  - 20 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes halogène ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 4 atomes de carbone,
  - un groupement alkylsulfate renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,
  - un groupement hydrogénosulfate,
  - un groupement hémisulfate,

---

- 25 - un groupement perchlorate,
- un groupement hydroxyde.

avec un hydrure, pour obtenir l'amine de formule (I) que l'on isole si désiré.

De préférence le groupement R3 comporte un carbone asymétrique en  $\alpha$  de l'azote.

- 30 Dans la présente invention et dans ce qui suit, lorsque R'', R'1, R'2, R1, R2, R4, R5, R6 ou R7 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, il s'agit par exemple d'un radical

méthyle, éthyle, propyle, isopropyle ou butyle et de préférence un radical méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle.

Lorsque R3 représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, il s'agit par exemple d'un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, néopentyle, isopentyle, hexyle ou isohexyle et de préférence un radical éthyle, propyle, isopropyle, butyle ou sec-butyle.

Lorsque R3 représente un groupement cycloalkyle renfermant de 5 à 7 atomes de carbone, il s'agit par exemple d'un radical cyclopentyle ou cyclohexyle.

Lorsque R5, R6 ou R7 représente un groupement cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone, il s'agit par exemple d'un radical cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle et de préférence un radical cyclopentyle ou cyclohexyle.

Lorsque R'', R'1, R'2, R1, R2, R5, R6 ou R7 représente un groupement aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone, il s'agit par exemple d'un radical phényle ou naphthyle et de préférence un radical phényle.

Lorsque R'', R'1, R'2, R1, R2, R3, R4, R5, R6 ou R7 représente un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone, il s'agit par exemple d'un radical benzyle, phényléthyle, phénylpropyle, phénylbutyle, 1 ou 2-naphtalenylméthyle, 1 ou 2-naphtalenyléthyle, 1 ou 2-naphtalenylpropyle ou 1 ou 2-naphtalenylbutyle et de préférence un radical benzyle ou phényléthyle.

Lorsque R''' ou R'''' représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, il s'agit par exemple d'un radical méthyle, éthyle, propyle ou butyle et de préférence un radical méthyle ou éthyle.

Lorsque R4 représente un reste d'un polymère organique fonctionnalisé par un groupe alkylant, il s'agit par exemple d'un reste de polystyrène, ou de poly(styrène-co-divinylbenzène) et de préférence un reste polystyrène.

Lorsque A représente un groupement alkylsulfonate renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, il s'agit par exemple d'un radical méthylsulfonate, éthylsulfonate ou propylsulfonate et de préférence un radical méthylsulfonate ou



éthylsulfonate.

Lorsque A représente un groupement arylsulfonate renfermant de 6 à 10 atomes de carbone, il s'agit par exemple d'un radical phénylsulfonate ou naphtylsulfonate et de préférence un radical phénylsulfonate.

- 5 Lorsque A représente un groupement alkylsulfate renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, il s'agit par exemple d'un radical méthylsulfate, éthylsulfate, propylsulfate ou butylsulfate et de préférence un radical méthylsulfate ou éthylsulfate.

- Lorsque A représente un halogène, il s'agit par exemple d'un radical  
10 Cl, Br, F ou I et de préférence un radical Cl ou Br.

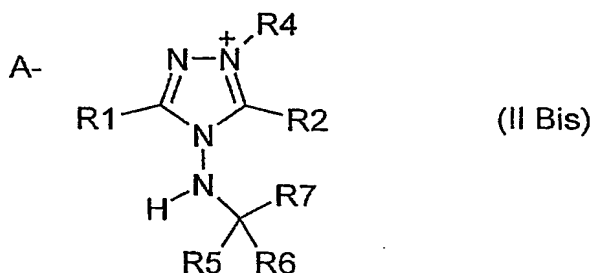
- Dans la présente invention et dans ce qui suit, en ce qui concerne les substituants, le terme " radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone " désigne par exemple un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle et de préférence un  
15 radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle ou tert-butyle ; le terme "radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 4 atomes de carbone" désigne par exemple un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle ou tert-butyle et de préférence un radical méthyle, éthyle propyle ou isopropyle; le terme " radical alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone "  
20 désigne par exemple un radical méthoxy, éthoxy, propoxy, ou butoxy et de préférence un radical méthoxy ou éthoxy ; le terme "-O-aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone" désigne par exemple un radical benzoxo ou naphtoxyl et de préférence un radical benzoxo ; le terme "-O-aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone" désigne par exemple un radical benzyloxy ou  
25 naphthalénylméthoxy et de préférence un radical benzyloxy.

- Dans des conditions préférentielles de mise en œuvre du procédé ci-dessus décrit, la réaction du sel de triazolium de formule (II) avec un hydrure s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le THF, à une température comprise entre 0°C et 200°C, de préférence entre la température  
30 ambiante et la température d'ébullition du milieu réactionnel notamment pendant un laps de temps compris entre 1 h et 24 h.

Comme exemples d'hydrures, peuvent être cités l'hydrure de

diisobutylaluminium (DIBAL-H), l'hydruure de lithium aluminium ( $\text{LiAlH}_4$ ), le borohydruure de sodium ( $\text{NaBH}_4$ ), le poly(méthylhydrosiloxane) (PMHS), le triacetoxyborohydruure de sodium ( $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ), le triméthoxyborohydruure de sodium ( $\text{NaBH}(\text{OCH}_3)_3$ ) ou le borohydruure de lithium ( $\text{LiBH}_4$ ) et de manière  
 5 préférentielle le borohydruure de lithium ( $\text{LiBH}_4$ ).

Dans des conditions préférentielles de mise en œuvre du procédé ci-dessus décrit, le sel de triazolium de formule (II) répond à la formule (II bis) :

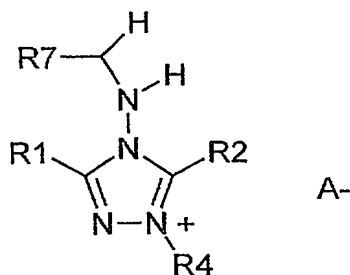


dans laquelle

- 10 R1, R2, R4 et A ont la signification déjà indiquée et  
 R5 représente
- un hydrogène,
  - un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, hydroxy ou amino,
  - 15 - un groupement cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,
  - 20 - un groupement aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,
  - un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone
  - 25 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,

R6 représente

- un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, hydroxy ou amino,
- 5 - un groupement cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,
- un groupement aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,
- 10 - un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,
- 15 - un groupement aminotriazolium de formule




---

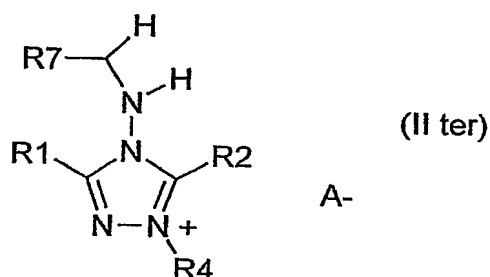
dans laquelle R1, R2, R4 et A ont la signification déjà indiquée,

20 R7 représente

- un hydrogène,
- un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, hydroxy ou amino,
- 25 - un groupement cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6

R6 représente

- un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, hydroxy ou amino,
- 
- 5 - un groupement cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,
- 10 - un groupement aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,
- un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,
- 15 - un groupement aminotriazolium de formule



dans laquelle R1, R2, R4 et A ont la signification déjà indiquée,

- 20 R7 représente
- un hydrogène,
  - un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, hydroxy ou amino,
- 25 - un groupement cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6

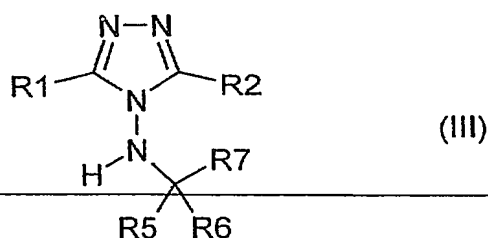
à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,

- un groupement aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,
- un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle ou

R5 et R6 peuvent former ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle de 5 à 7 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,

- étant entendu que le carbone portant les radicaux R5, R6 et R7 doit être asymétrique.

Dans encore d'autres conditions préférentielles de mise en œuvre du procédé ci-dessus décrit, le composé de formule (II) répond à la formule (II bis) définie ci-dessus et en outre l'on prépare ledit composé de formule (II bis) par réaction d'un composé de formule (III) :



dans laquelle R1, R2, R5, R6 et R7 ont la signification déjà indiquée ci-dessus, avec un agent de quaternisation d'un azote pour obtenir le composé de formule (II bis) que l'on isole si désiré ou que l'on met directement en œuvre pour l'étape suivante.

Dans toujours d'autres conditions préférentielles de mise en œuvre du procédé ci-dessus décrit, le composé de formule (II) répond à la formule

atomes de carbone,

- un groupement aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,

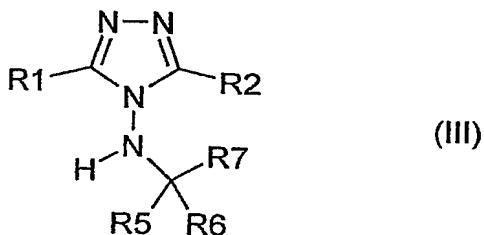
5

- un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle ou

- 10 R5 et R6 peuvent former ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle de 5 à 7 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, étant entendu que le carbone portant les radicaux R5, R6 et R7 doit être
- 15 asymétrique.

Dans encore d'autres conditions préférentielles de mise en œuvre du procédé ci-dessus décrit, le composé de formule (II) répond à la formule (II bis) définie ci-dessus et en outre l'on prépare ledit composé de formule (II bis) par réaction d'un composé de formule (III) :

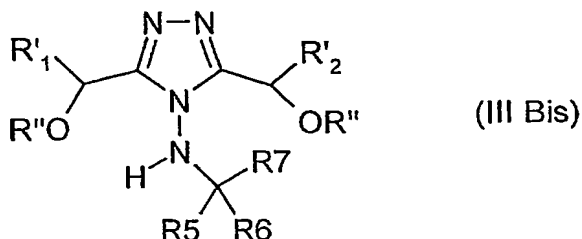
20



- dans laquelle R1, R2, R5, R6 et R7 ont la signification déjà indiquée ci-dessus, avec un agent de quaternisation d'un azote pour obtenir le composé de formule (II bis) que l'on isole si désiré ou que l'on met directement en œuvre pour
- 25 l'étape suivante.

Dans toujours d'autres conditions préférentielles de mise en œuvre du procédé ci-dessus décrit, le composé de formule (II) répond à la formule

(II bis) définie ci-dessus et en outre l'on prépare ledit composé de formule (II bis) par réaction d'un composé de formule (III bis) :



dans laquelle R5, R6 et R7 ont la signification déjà indiquée,

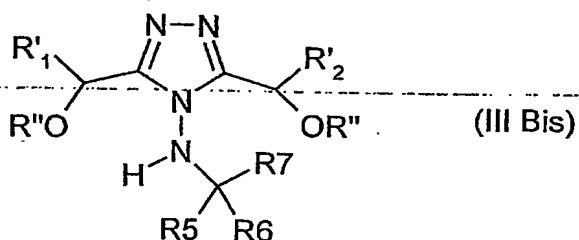
5 R'1 et R'2 représentent

- un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,
- un groupement aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle ou
- un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle et

R'' représente

- l'hydrogène,
- un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone
- un groupement aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,
- un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6

(II bis) définie ci-dessus et en outre l'on prépare ledit composé de formule (II bis) par réaction d'un composé de formule (III bis) :



dans laquelle R5, R6 et R7 ont la signification déjà indiquée,

5 R'1 et R'2 représentent

- un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,
- un groupement aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle ou
- un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle et

R'' représente

- l'hydrogène,
- un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone
- un groupement aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,
- un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,



- un groupement  $-(CH_2CH_2O)_n$   $R'''$  dans lequel  $n$  représente un nombre entier allant de 1 à 4 et  $R'''$  est un groupe alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone

avec un agent de quaternisation d'un azote pour obtenir le composé de formule (II bis) que l'on isole si désiré ou que l'on met directement en œuvre pour l'étape suivante.

Dans des conditions préférentielles de mise en œuvre du procédé ci-dessus décrit, la réaction du composé de formule (III) ou de formule (III bis) avec un agent de quaternisation d'un azote est réalisée par application ou adaptation des méthodes décrites dans la littérature comme : Pinner, A., Chem. Ber., (1894), 27, 1006 ; Glover, E.E. et Coll., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, (1974), 1792-1794 ; Becker, H.G.O. et Coll., J. Prakt. Chem., (1988), 330, 325-337 ; Matsuda, Y. et Coll., Heterocycles, (1995), 41, 2777-2784 ; Alcade, E. et Coll., J. Chem. Soc., Chem. Commun., (1995), 1239-1240. Cette réaction s'effectue généralement en additionnant, sous atmosphère sèche, une quantité équimolaire ou un léger excès de l'agent de quaternisation d'un azote, sous agitation, au composé de formule (III) ou de formule (III bis), avec l'utilisation éventuelle d'un solvant inerte, préférentiellement le THF, à température ambiante ou en chauffant pendant un laps de temps compris entre 1 h et 48 h.

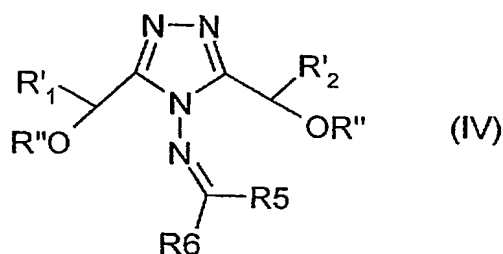
Les composés de formule (III) ou de formule (III bis) peuvent être quaternisés avec des agents de quaternisation d'un azote connus de l'homme de l'art, incluant par exemple, l'iodure de méthyle, le chlorure ou le bromure d'éthyle, le sulfate de diméthyle, le sulfate de diéthyle, le bromure de benzyle ou le bromure d'alpha -phényléthyle.

Les ions désignés  $A^-$  dans les composés de formule (II) ou (II bis) sont obtenus par action d'agents de quaternisation d'un azote ou peuvent être obtenus par les méthodes traditionnelles d'échanges d'anions.

Dans toujours d'autres conditions préférentielles de mise en œuvre du procédé ci-dessus décrit, en outre, l'on prépare le composé de formule (III bis) par réaction d'un composé organométallique de formule

## R7-M

dans laquelle R7 a la signification déjà indiquée ci-dessus et M représente un groupement  $MgX$  ou  $CeX_2$  dans lequel X représente un atome d'halogène ou M  
 5 représente un métal tel que Li, Cu ou  $(1/2) Zn$ ,  
 avec un composé de formule (IV)



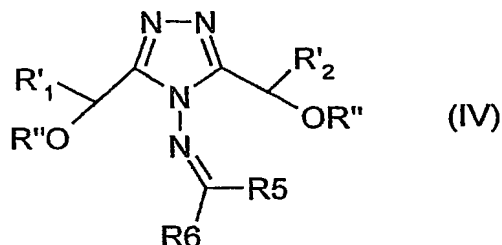
dans laquelle R'1, R'2, R'', R5 et R6 ont la signification déjà indiquée, étant  
 entendu que lorsque R'' est un hydrogène, l'un au moins de R5 et R6 est un  
 10 groupement aryle éventuellement substitué,  
 pour obtenir le composé de formule (III bis) que l'on isole si désiré ou que l'on  
 met directement en œuvre pour l'étape suivante.

Dans des conditions préférentielles de mise en œuvre du procédé  
 ci-dessus décrit, la réaction du composé organométallique de formule R7-M  
 15 avec un composé de formule (IV) est réalisée par application ou adaptation des  
 méthodes décrites dans *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms,  
 and Structure*, John Wiley & Sons, 4<sup>ème</sup> édition, 6-35, pages 934-935 ainsi que  
 les références citées. Cette réaction s'effectue généralement en utilisant entre 2  
 et 10 équivalents du composé R7-M par rapport au composé de formule (IV),  
 20 sous atmosphère inerte, au sein d'un solvant inerte (THF, éther, toluène,  
 dichlorométhane par exemple), à une température comprise entre  $-100\text{ }^{\circ}C$  et la  
 température ambiante, pendant un laps de temps compris entre 1 h et 24 h.

Dans toujours d'autres conditions préférentielles de mise en œuvre  
 du procédé ci-dessus décrit, le composé de formule (IV) est préparé par  
 25 éthérification, et réaction d'un composé de formule (V) :

dans laquelle R7 a la signification déjà indiquée ci-dessus et M représente un groupement MgX ou CeX<sub>2</sub> dans lequel X représente un atome d'halogène ou M représente un métal tel que Li, Cu ou (1/2) Zn,

5 avec un composé de formule (IV)

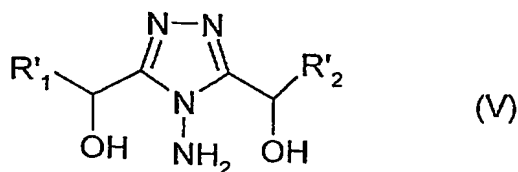


dans laquelle R'1, R'2, R'' R5 et R6 ont la signification déjà indiquée, étant entendu que lorsque R'' est un hydrogène, l'un au moins de R5 et R6 est un groupement aryle éventuellement substitué,

10 pour obtenir le composé de formule (III bis) que l'on isole si désiré ou que l'on met directement en œuvre pour l'étape suivante.

Dans des conditions préférentielles de mise en œuvre du procédé ci-dessus décrit, la réaction du composé organométallique de formule R7-M avec un composé de formule (IV) est réalisée par application ou adaptation des méthodes décrites dans Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure, John Wiley & Sons, 4<sup>ème</sup> édition, 6-35, pages 934-935 ainsi que les références citées. Cette réaction s'effectue généralement en utilisant entre 2 et 10 équivalents du composé R7-M par rapport au composé de formule (IV), sous atmosphère inerte, au sein d'un solvant inerte (THF, éther, toluène, dichlorométhane par exemple), à une température comprise entre -100 °C. et la température ambiante, pendant un laps de temps compris entre 1 h et 24 h.

Dans toujours d'autres conditions préférentielles de mise en œuvre du procédé ci-dessus décrit, le composé de formule (IV) est préparé par éthérification, et réaction d' un composé de formule (V) :



dans laquelle R'1 et R'2, ont la signification déjà indiquée ci-dessus, avec un composé de formule



5

dans laquelle R5 et R6 ont la signification déjà indiquée, pour obtenir le composé de formule (IV) que l'on isole si désiré ou que l'on met directement en œuvre pour l'étape suivante.

Dans des conditions préférentielles de mise en œuvre du procédé ci-dessus décrit, la réaction d'un composé de formule (V) avec un composé de formule  $O = C R5 R6$  est réalisée en utilisant une quantité équimolaire ou un léger excès d'un des deux réactifs dans un solvant si nécessaire (toluène, cyclohexane ou le 1,2-dichloroéthane par exemple), en utilisant éventuellement une catalyse acide comme l'acide para-toluènesulfonique ou l'acide méthanesulfonique, à une température comprise entre la température ambiante et la température d'ébullition du milieu réactionnel pendant un laps de temps compris entre 1 h et 24 h, avec éventuellement élimination azéotropique de l'eau.

L'éthérification est réalisée par application ou adaptation des méthodes décrites par: Katritzky, A. R. et coll., Tetrahedron : Asymmetry, (1996), 7, 1621-1630.

L'éthérification peut avoir lieu avant la réaction du composé de formule (V) avec le composé de formule  $O = C R5 R6$ . Elle peut aussi avoir lieu après la réaction du composé de formule (V) avec le composé de formule

25



étant entendu que l'un au moins de R5 et R6 représente un groupement aryle éventuellement substitué.

Les composés de formule (V) sont connus de la littérature et peuvent être préparés par application ou adaptation des méthodes décrites par Martinez-Diaz, M.V. et coll., *Tetrahedron : Asymmetry*, (1994), 5, 1291-1296 ; Alonso, J.M. et Coll., *J. Heterocycles*, (1987), 26, 989-1000.

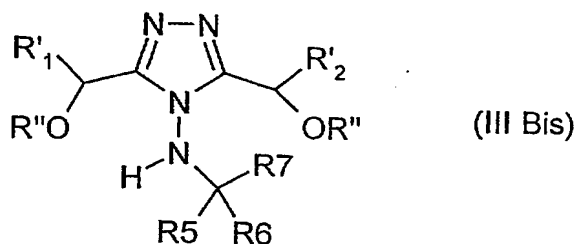
5 Dans encore d'autres conditions préférentielles de mise en œuvre du procédé ci-dessus décrit, en outre, le composé de formule (III bis) est préparé par action d'un hydrure de métal alcalin, tel que le borohydrure de lithium ou le borohydrure de sodium, sur un composé de formule (IV) précédemment défini ou par hydrogénation dudit composé de formule (IV), étant entendu que R5 ne  
10 peut, dans ce cas, représenter l'hydrogène.

Dans des conditions préférentielles de mise en œuvre du procédé ci-dessus décrit, la réduction d'un composé de formule (IV) par action d'un hydrure de métal alcalin est réalisée par application ou adaptation des méthodes décrites dans *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms,*  
15 *and Structure*, John Wiley & Sons, 4<sup>ème</sup> édition, 6-26, page 918 et 9-51, page 1219, ainsi que les références citées. Cette réduction s'effectue généralement en utilisant une quantité équimolaire ou un léger excès d'hydrure de métal alcalin dans un solvant (THF, MeOH par exemple), à une température comprise entre la température ambiante et la température d'ébullition du milieu  
20 réactionnel, pendant un laps de temps compris entre 1 h et 24 h.

Dans des conditions préférentielles de mise en œuvre du procédé ci-dessus décrit, la réduction d'un composé de formule (IV) par hydrogénation est réalisée avec un catalyseur (nickel de Raney par exemple), dans un solvant tel que le méthanol, l'éthanol, sous une pression d'hydrogène de  $10^5$  Pa (1 bar)  
25 à  $50 \times 10^5$  Pa (50 bars), à température ambiante ou en chauffant et pendant un laps de temps compris entre 1 h et 2 jours.

La réaction des composés de formule (II) avec un hydrure permet la synthèse d'amines primaires optiquement actives sans épimérisation du centre stéréogénique si les composés de formule (II) sont optiquement purs.  
30 Ces propriétés justifient l'utilisation des composés de formule (III bis) ci-dessus décrits, précurseurs des composés de formule (II), dans la mise en œuvre d'un procédé ci-dessus décrit.

La présente demande a donc aussi pour objet de nouveaux intermédiaires pour préparer une amine de formule  $H_2N-C R_5 R_6 R_7$ , à savoir les composés de formule (III bis)



5 dans laquelle

R'1 et R'2 représentent des groupements méthyle,

R'' représente

- un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone
- 10 - un groupement aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,
- un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone
- 15 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,
- ou un groupement  $-(CH_2CH_2O)_n R'''$  dans lequel n représente un nombre entier allant de 1 à 4 et R''' est un groupe alkyle linéaire ou ramifié renfermant
- 20 de 1 à 4 atomes de carbone,

R5 représente

- un hydrogène,
- un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy
- 25 renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, hydroxy ou amino,
- un groupement cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1

- à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,
- un groupement aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,
  - un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,
- R6 représente
- un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, hydroxy ou amino,
  - un groupement cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,
  - un groupement aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,
  - un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,
- 
- un groupement  $-\text{CH}_2\text{OR}''''$  dans lequel  $\text{R}''''$  représente l'hydrogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone ou benzyle
- R7 représente
- un hydrogène,
  - un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy

- renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, hydroxy ou amino,
- un groupement cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,
  - un groupement aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,
  - un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle ou
- R5 et R6 peuvent former ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés :
- un cycle de 5 à 7 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, étant entendu que le carbone portant les radicaux R5, R6 et R7 doit être asymétrique.;
  - à l'exception des composés de formule (III bis) suivants :

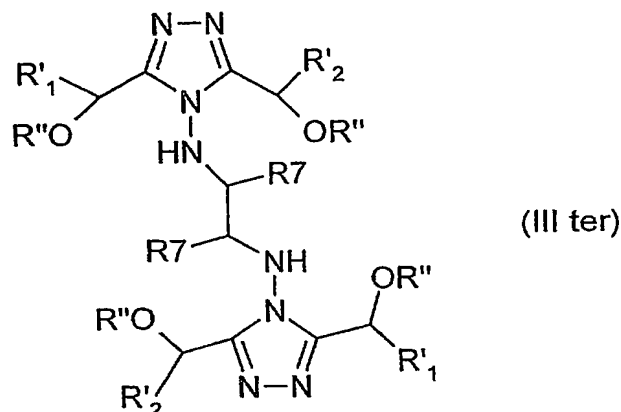
| R'1, R'2        | R''             | R5 | R7                                     | R6         |
|-----------------|-----------------|----|--|------------|
| CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H  | Phényl                                 | p Toluène  |
| CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Phényl | pCl Phényl |
| CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Phényl | Phényl     |
| CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>2</sub> Phényl                 | pCl Phényl |
| CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>2</sub> Phényl                 | Phényl     |
| CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H  | p Toluène                              | pCl Phényl |

ainsi de préférence qu'à l'exception de tout autre composé de l'art antérieur connu.

La présente demande a encore pour objet de nouveaux



intermédiaires pour préparer une amine de formule  $H_2N-C R_5 R_6 R_7$ , à savoir les composés de formule (III ter) suivants



dans laquelle  $R'_1$  et  $R'_2$  représentent des groupements méthyle,

5  $R''$  représente

- un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,
- un groupement du type  $-(CH_2CH_2O)_nR'''$  où  $n = 1, 2, 3$  ou  $4$ , où  $R'''$  représente un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 4 atomes de carbone,

10

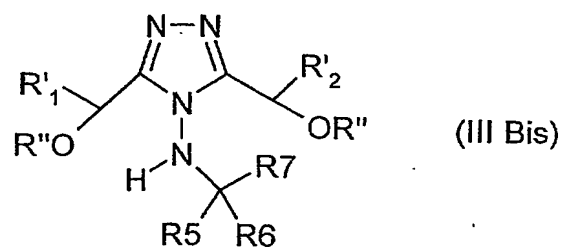
- un groupement aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,

- 15 - un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle

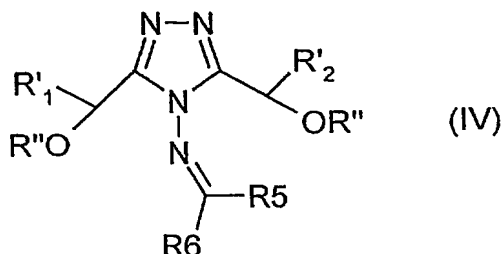
et

20  $R_7$  a la signification déjà indiquée.

La présente demande a aussi pour objet de nouveaux intermédiaires pour préparer une amine de formule  $H_2N-CH R_6 R_7$ , à savoir les composés de formule (III bis) suivants :



- Le 4-[(S)1-éthyl-2,2-diméthoxyéthylamino]-(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazole
- 5 Le 4-[(R)1-éthyl-2,2-diméthoxyéthylamino]-(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazole
- Le 4-[(S)1-éthyl-2,2-diméthoxyéthylamino]-(S,S)-3,5-bis-(1-éthoxyéthyl)-1,2,4-triazole
- Le 4-[(R)1-éthyl-2,2-diméthoxyéthylamino]-(S,S)-3,5-bis-(1-éthoxyéthyl)-1,2,4-triazole
- 10 Le 4-(1-éthyl-2,2-diméthoxyéthylamino)-(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazole
- Le 4-(1-éthyl-2,2-diméthoxyéthylamino)-(S,S)-3,5-bis-(1-(2-méthoxyéthyl)éthyl)-1,2,4-triazole
- 15 Le 4-(1-éthyl n-butylamino)-(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazole
- Le 4-(1-éthylisobutylamino)-(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazole
- Le 4-(1-phénylpropylamino)-(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazole
- Le 4-(1-phényléthylamino)-(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazole
- Le (hexyl-3,4-diamino)-4,4'-bis-[(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazole].
- 20 La présente demande a également pour objet de nouveaux intermédiaires pour préparer une amine de formule  $H_2N-C R_5 R_6 R_7$ , à savoir les composés de formule (IV) suivants :



dans laquelle R'1 et R'2 représentent des groupements méthyle,  
R'' représente

- l'hydrogène
- 5 - un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone
- un groupement aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6
- 10 atomes de carbone ou phényle,
- un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,
- 15 - ou un groupement  $-(CH_2CH_2O)_n$  R''' dans lequel n représente un nombre entier allant de 1 à 4 et R''' est un groupe alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 4 atomes de carbone,

R5 représente

- 
- un hydrogène,
  - 20 - un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, hydroxy ou amino,
  - un groupement cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1
  - 25 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,
  - un groupement aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone

éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,

- 5 - un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,

R6 représente

- 10 - un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, hydroxy ou amino,
- 15 - un groupement cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,
- 20 - un groupement aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,
- 25 - un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,

un groupement  $-\text{CH}_2\text{OR}''''$  dans lequel  $\text{R}''''$  représente un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone ou benzyle  
ou

30 R5 et R6 peuvent former ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle de 5 à 7 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, étant entendu que l'un au moins des radicaux R5 et R6 est un groupe aryle éventuellement substitué, dans le cas où  $\text{R}''$  représente l'hydrogène

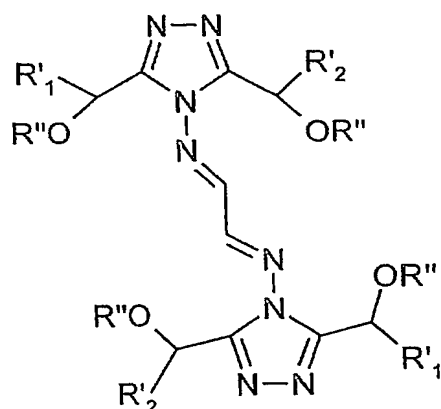
à l'exception des composés suivants :

| R'1, R'2        | R''                           | R6                     | R5 |
|-----------------|-------------------------------|------------------------|----|
| CH <sub>3</sub> | H                             | p Toluène              | H  |
| CH <sub>3</sub> | H                             | CH <sub>2</sub> phényl | H  |
| CH <sub>3</sub> | H                             | Phényl                 | H  |
| CH <sub>3</sub> | H                             | pCl phényl             | H  |
| CH <sub>3</sub> | H                             | oCl phényl             | H  |
| CH <sub>3</sub> | H                             | Phényl                 | Me |
| CH <sub>3</sub> | H                             | p MeOphényl            | Me |
| CH <sub>3</sub> | H                             | mnitrophényl           | Me |
| CH <sub>3</sub> | H                             | isopropyl              | Me |
| CH <sub>3</sub> | H                             | tertbutyl              | Me |
| CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>               | Phényl                 | H  |
| CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>               | pCl Phényl             | H  |
| CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>               | p Toluène              | H  |
| CH <sub>3</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | Phényl                 | H  |

ainsi de préférence qu'à l'exception de tout autre composé de l'art antérieur

5 connu.

La présente demande a également pour objet de nouveaux intermédiaires pour préparer une amine de formule H<sub>2</sub>N-C R5 R6 R7, à savoir les composés de formule (IV bis) suivants

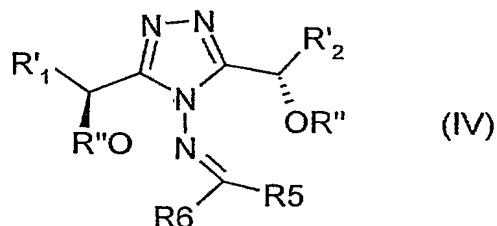


(IV Bis)

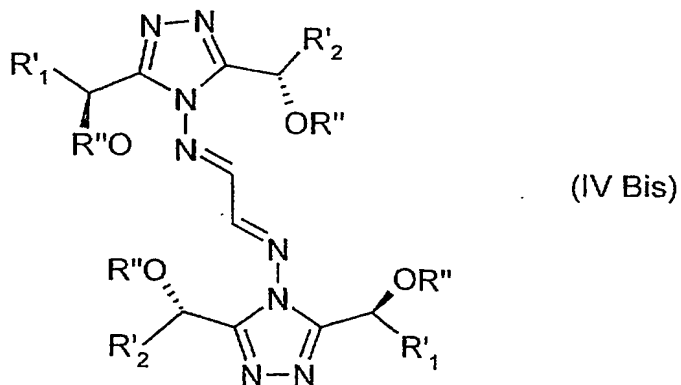
dans laquelle R'1 et R'2 représentent des groupements méthyle,  
et R'' représente

- un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone
- 5 - un groupement aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,
- un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone
- 10 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle ou
- un groupement  $-(CH_2CH_2O)_n$  R''' dans lequel n représente un nombre entier allant de 1 à 4 et R''' est un groupe alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à
- 15 4 atomes de carbone.

La présente demande a également pour objet de nouveaux intermédiaires pour préparer une amine de formule  $H_2N-C R_5 R_6 R_7$ , à savoir les composés de formule (IV) et (IV bis) suivants :



20

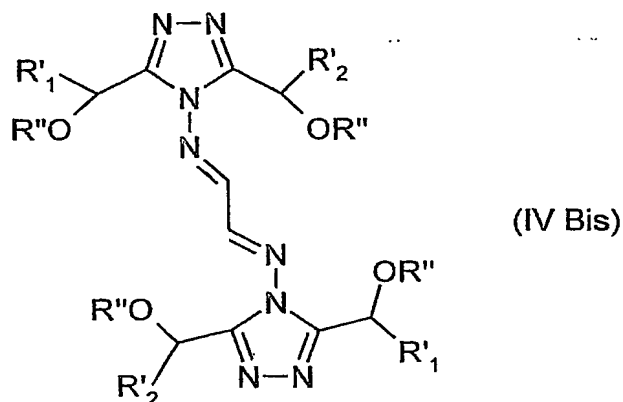
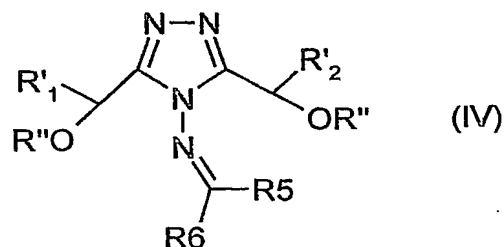


dans laquelle R'1 et R'2 représentent des groupements méthyle,  
et R'' représente

- un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone
- 5 - un groupement aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,
- un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone
- 10 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle ou
- un groupement  $-(CH_2CH_2O)_n R'''$  dans lequel n représente un nombre entier allant de 1 à 4 et R''' est un groupe alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à
- 15 4 atomes de carbone.

La présente demande a également pour objet de nouveaux intermédiaires pour préparer une amine de formule  $H_2N-C R_5 R_6 R_7$ , à savoir les composés de formule (IV) et (IV bis) suivants :

20



La N-[(S,S)-3,5-bis-(1 méthoxyéthyl)-1,2,4-triazol-4-yl]-2,2-diméthoxyéthylimine  
 La N-[(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazol-4-yl]-n butylimine  
 La N-[(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazol-4-yl]-isobutylimine  
 Le N-[(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazol-4-yl]-acétate d'éthylimine  
 5 La N-[(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazol-4-yl]-1-phényl-éthylimine  
 La N-[(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazol-4-yl]-1-méthyl-2,2-diméthoxyéthylimine  
 La bis-[N-[(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazol-4-yl]-méthylimine]  
 La N-[(S,S)-3,5-bis-(1-éthoxyéthyl)-1,2,4-triazol-4-yl]-2,2-diméthoxyéthylimine  
 La N-[(S,S)-3,5-bis-(1-(2-méthoxyéthoxy)éthyl)-1,2,4-triazol-4-yl]-2,2-diméthoxyéthylimine.

10

Dans d'autres conditions préférentielles de mise en œuvre du procédé ci-dessus décrit, l'on sépare par chromatographie liquide haute performance, éventuellement chirale, les stéréoisomères de formule (III) ou (III bis).

15

La présente demande a de ce fait aussi pour objet un stéréoisomère d'un composé de formule (III) ou (III bis) obtenu selon le procédé ci-dessus, énantiomériquement pur.

Dans encore d'autres conditions préférentielles de mise en œuvre du procédé ci-dessus décrit, l'on sépare par cristallisation les diastéréoisomères de formule (III bis) après quaternisation.

20

La présente demande a de ce fait aussi pour objet un diastéréoisomère d'un composé de formule (II bis) obtenu selon le procédé ci-dessus, énantiomériquement pur.

La présente demande a encore pour objet le bromure de 1-benzyl-4-[(R)-1-phényl-2,2-diméthoxyéthyl-amino]-(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazolium, énantiomériquement pur

25

La présente demande a enfin pour objet l'utilisation des intermédiaires ci-dessus décrits à la fabrication d'une amine primaire de formule (I).

30

Les conditions préférentielles de mise en œuvre des procédés ci-dessus décrites s'appliquent également aux autres objets de l'invention visés ci-dessus, notamment aux intermédiaires.



Les exemples qui suivent illustrent la présente demande.

Exemple 1 : 1-phényl-2,2-diméthoxyéthylamine

Dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant et d'un agitateur  
 5 magnétique, on introduit 6 ml de tétrahydrofurane (THF), 3,5 mmol de bromure  
 de 1-benzyl-4-(1-phényl-2,2-diméthoxyéthylamino)-(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxy-  
 éthyl)-1,2,4-triazolium, puis on ajoute à température ambiante 1,75 ml d'une  
 solution de borohydrure de lithium à 2 mol/l dans le THF sur une durée de 1 à 2  
 h environ. Le milieu réactionnel est ensuite laissé sous agitation à température  
 10 ambiante pendant 3 h puis porté à reflux pendant 3 h.

Après retour à température ambiante, on ajoute 20 ml d'une  
 solution aqueuse de soude à 20 % puis la phase aqueuse est extraite par du  
 dichlorométhane.

La phase organique résultante est séchée sur sulfate de  
 15 magnésium anhydre puis concentrée

L'amine est purifiée par distillation.

On obtient 0,19 g du composé attendu.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,27 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,46 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,04 (d,  
 J = 6,2 Hz, 1H, CH), 4,33 (d, J = 6,2 Hz, 1H, CH), 7,33-7,45 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{aromatiques}}$ )  
 20 ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 55,26 ( $\text{CH}_3$ ), 55,62 ( $\text{CH}_3$ ), 57,99 (CH), 108,79  
 (CH), 125,39-128,74 ( $\text{CH}_{\text{aromatiques}}$ ), 141,28 ( $\text{C}_{\text{aromatique}}$ ) ppm.

$T_{\text{eb}} = 108\text{ }^\circ\text{C}$  sous 400 Pa (3 mm Hg)

---

25 Exemple 2 : 1-éthyl-2-diméthoxyéthylamine

Le composé est préparé comme dans l'exemple 1 mais en  
 utilisant le bromure de 1-benzyl-4-(1-éthyl-2,2-diméthoxyéthylamino)-(S,S)-3,5-  
 bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazolium.

L'amine est purifiée par distillation.

30 On obtient 0,45 g du composé attendu.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,65 (m, 2H,  
 $\text{CH}_2$ ), 2,99 (m, 1H, CH), 3,40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,28 (d,

$J = 5,4 \text{ Hz}$ , 1H, CH), 6,2 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 10,35 ( $\text{CH}_3$ ), 21,14 ( $\text{CH}_2$ ), 54,08 (CH), 54,68 ( $\text{CH}_3$ ), 54,84 ( $\text{CH}_3$ ), 108,25 (CH) ppm.

$T_{\text{eb}} = 62\text{-}63 \text{ }^\circ\text{C}$  sous 2666,4 Pa (20 mm Hg)

5

Exemple 3 : Bromure de 1-benzyl-4-[(R)-1-phényl-2,2-diméthoxyéthylamino]-(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazolium (quaternisation d'un composé de formule (III bis))

10 Dans un ballon équipé d'une agitation magnétique et d'une garde à chlorure de calcium, on introduit 1,5 g de 4-[(R)-1-phényl-2,2-diméthoxyéthylamino]-(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazole et 0,6 g de bromure de benzyle. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 48 h environ. On ajoute ensuite 3 ml de THF puis on filtre. Le solide obtenu est recristallisé dans le THF.

15

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -143,70$  ( $c = 1,137$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

$P_f = 170\text{-}172 \text{ }^\circ\text{C}$

20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,44 (d,  $J = 6,8 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,84 (d,  $J = 6,6 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,23 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,59 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,75 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,71 (d,  $J = 7,6 \text{ Hz}$ , 1H, CH), 4,90 (m, 2H, CH), 5,50 (m, 3H,  $\text{CH}_2 + \text{CH}$ ), 7,13-7,41 (m, 10H,  $\text{H}_{\text{aromatiques}}$ ), 8,33 (s, 1H, NH) ppm.

25 RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 14,85 ( $\text{CH}_3$ ), 18,57 ( $\text{CH}_3$ ), 54,16 ( $\text{CH}_3$ ), 55,03 ( $\text{CH}_2$ ), 55,67 ( $\text{CH}_3$ ), 57,52 ( $\text{CH}_3$ ), 59,98 ( $\text{CH}_3$ ), 67,25 (CH), 68,39 (CH), 69,18 (CH), 104,98 (CH), 127,52-129,19 ( $\text{CH}_{\text{aromatiques}}$ ), 132,27 ( $\text{C}_{\text{aromatique}}$ ), 136,65 ( $\text{C}_{\text{aromatique}}$ ), 156,03 ( $\text{N}=\text{C}=\text{N}$ ), 158,08 ( $\text{N}=\text{C}=\text{N}$ ) ppm.

Exemple 4 : 4-[1-méthyl-2,2-diméthoxyéthylamino]-(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazole (traitement d'un composé de formule (IV) par un composé organométallique)

30

Dans un tricol de 100 ml muni d'une agitation magnétique et d'un réfrigérant, on introduit sous azote 0,86 g de chlorure de cérium dans 30 ml de tétrahydrofurane. Ce mélange est agité à température ambiante pendant

30 mn, puis sous ultrasons pendant encore 30 mn.

A l'arrêt des ultrasons, le milieu réactionnel est amené à une température de  $-78^{\circ}\text{C}$  (bain éthanol/azote liquide). A cette température, 6,5 ml d'une solution de méthyllithium à 1,6 M est additionné en 15 mn environ. Le milieu est alors maintenu pendant 1 h à une température de  $-78^{\circ}\text{C}$ . La température du milieu réactionnel est ensuite amenée à une température de  $0^{\circ}\text{C}$  pendant 10 mn environ. Puis, le milieu réactionnel est une nouvelle fois amené à  $-78^{\circ}\text{C}$ . A cette température, 1 g de N-[(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazol-4-yl]-(2,2-diméthoxy)éthylimine en solution dans 10 ml de tétrahydrofurane, est additionné sur 1 h. A la fin de cet ajout, la température est maintenue pendant 2 h à  $-78^{\circ}\text{C}$ , puis le retour à température ambiante du milieu réactionnel s'effectue sur une nuit.

Le milieu réactionnel est versé sur une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est extraite plusieurs fois par l'acétate d'éthyle, les phases organiques sont réunies ; la phase organique résultante est séchée sur sulfate de magnésium anhydre avant d'être concentrée. On obtient 0,8 g du composé attendu.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): Présence des deux diastéréoisomères, signaux dédoublés ou chevauchés :  $\delta$  0,85 (d, J, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,5 (d, J, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3,1-3,3 (m, 12+1H,  $\text{CH}_3+\text{CH}$ ), 4,1 (d, J, 1H, CH), 4,5-4,8 (q, J, 2H, CH), 5,3 (d, J, 1H, NH) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13,27-13,62 ( $\text{CH}_3$ ), 17,14-20,06 ( $\text{CH}_3$ ), 54,17-57,3 ( $\text{CH}_3$ ), 69,21-69,77 (CH), 106,027-106,297 (CH), 154,78-155,10 (N-C=N) ppm.

25

Exemple 5 : 4-[(R et S) -1-éthyl-2,2-diméthoxyéthylamino]-(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazole (traitement d'un composé de formule (IV) par un composé organométallique)

Dans un tricol de 100 ml muni d'une agitation magnétique et d'un réfrigérant, on introduit sous azote 1 g de N-[(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazol-4-yl]-(2,2-diméthoxy)éthylimine et 1,3 g de bromure de magnésium dans 60 ml de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est agité pendant 20 mn

30

à température ambiante puis on refroidit à 0 °C . On ajoute ensuite 0,018 mole d'éthyle magnésium bromure préalablement préparé dans l'éther diéthylique (15 ml), goutte à goutte pendant 1 h environ. A la fin de cet ajout, le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant trois heures à 0 °C .

- 5 Le milieu réactionnel est versé sur une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est extraite par 5 fois 30 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques sont réunies et la phase organique résultante est séchée sur sulfate de magnésium anhydre avant d'être concentrée.

On obtient 1,09 g du mélange des diastéréoisomères.

- 10 Le mélange des diastéréoisomères est chromatographié (m = 0,63 g) sur une colonne 10 mm x 250 mm dans laquelle la phase stationnaire est une CHIRALPAK AD® (tris-(3,5-diméthylphénylcarbamate) d'amylose) dans les conditions suivantes :

- Température ambiante
- 15 - Débit de 4 ml/mn
- Phase mobile hexane / isopropanol (60 / 40)
- Séparation mesurée par absorption à 210 nm

- 20 4-[ (S)-1-éthyl-2,2-diméthoxyéthylamino]-(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxy-éthyl)-1,2,4-triazole

$$[\alpha]^{25}_D = +25,42 \text{ (c = 0,676, CHCl}_3\text{)}$$

$$P_f = 74 \text{ }^\circ\text{C}$$

- 25 *RMN* <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,59 (d, J = 6,6 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 3,28 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3,293 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3,37(m, 1H, CH), 4,19 (d, J = 4,8 Hz, 1H, CH), 4,75 (q, J = 6,6 Hz, 2H, CH), 5,55 (d, J = 4,8 Hz, 1H, NH) ppm.

*RMN* <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): δ 10,55 (CH<sub>3</sub>), 16,83 (CH<sub>3</sub>), 21,78 (CH<sub>2</sub>), 54,76 (CH<sub>3</sub>), 54,95 (CH<sub>3</sub>), 56,02 (CH<sub>3</sub>), 62,27 (CH), 69,41 (CH), 105,43 (CH), 154,77 (N-C=N) ppm.

30

4-[ (R)-1-éthyl-2,2-diméthoxyéthylamino]-(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxy-éthyl)-1,2,4-triazole

$$[\alpha]_D^{25} = -13,57 \text{ (c = 1,024, CHCl}_3\text{)}$$

$$P_f = 67-68 \text{ }^\circ\text{C}$$

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,82 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,4 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,61 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3,26 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3,35 et 3,37 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3,39  
5 (m, 1H, CH), 4,3 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H, CH), 4,75 (q,  $J = 6,8$  Hz, 2H, CH), 5,33 (d,  $J = 4,2$  Hz, 1H, NH) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,12 ( $\text{CH}_3$ ), 17,27 ( $\text{CH}_3$ ), 21,50 ( $\text{CH}_2$ ), 54,87 ( $\text{CH}_3$ ), 54,96 ( $\text{CH}_3$ ), 55,54 ( $\text{CH}_3$ ), 62,44 (CH), 69,19 (CH), 104,84 (CH), 154,97 (N-C=N) ppm.

10

Exemple 6 : 4-[1-phényl-2,2-diméthoxyéthylamino]-(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazole (traitement d'un composé de formule (IV) par un composé organométallique)

Dans un tricol de 100 ml muni d'une agitation magnétique et d'un  
15 réfrigérant, on introduit sous azote 4,3 g de chlorure de cérium dans 50 ml de THF. Ce mélange est agité à température ambiante pendant 2 h puis sous ultrasons pendant encore 1 h.

A l'arrêt des ultrasons, le milieu réactionnel est amené à une température de  $-78$   $^\circ\text{C}$  (bain éthanol/azote liquide) puis une solution de  
20 magnésien du bromobenzène (0,0175 mol) est additionnée en 15 mn environ. Le milieu est alors maintenu pendant 2 h à une température de  $-78$   $^\circ\text{C}$  sous agitation. La température du milieu réactionnel est ensuite amenée à une température de  $-100$   $^\circ\text{C}$ . A cette température, 1 g (0,0035 mol) de N-[(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazol-4-yl]-(2,2-diméthoxy)éthylimine en solution  
25 dans 10 ml de THF est additionné sur 1 h. Le milieu réactionnel est alors maintenu sous agitation pendant 2 h à  $-100$   $^\circ\text{C}$ , puis le retour à température ambiante s'effectue sur une nuit.

Le milieu réactionnel est versé sur une solution aqueuse saturée en  $\text{NaHCO}_3$  (50 ml). La phase aqueuse est extraite plusieurs fois par l'acétate  
30 d'éthyle puis les phases organiques sont réunies. La phase organique résultante est séchée sur sulfate de magnésium anhydre avant d'être concentrée.

On obtient 1,60 g du composé attendu.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): Mélange de diastéréoisomères  $\delta$  1,33 ou 1,5 (d,  $J = 6,6$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3,21 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3,26 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,46 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,28 ou 4,5 (q,  $J = 6,6$  Hz, 2H, CH), 4,52 (m, 1H, CH), 4,71 (d,  $J = 6,2$  Hz, 1H, CH), 5,78 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H, NH), 7,13-7,28 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{aromatiques}}$ ) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): Mélange de diastéréoisomères  $\delta$  16,47 et 18,00 ( $\text{CH}_3$ ), 54,43 et 55,88 ( $\text{CH}_3$ ), 67,102 et 67,35 (CH), 68,21 et 70,47 (CH), 105,30 et 105,50 (CH), 128,78-129,26 ( $\text{CH}_{\text{aromatiques}}$ ), 136,07 ( $\text{C}_{\text{aromatique}}$ ), 154,28 et 155,10 ( $\text{N}-\text{C}=\text{N}$ ) ppm.

10

Exemple 7 : 4-[(R et S) -1-éthyl-2,2-diméthoxyéthylamino]-(S,S)-3,5-bis-(1-éthoxyéthyl)-1,2,4-triazole (traitement d'un composé de formule (IV) par un composé organométallique)

Dans un tricol de 100 ml muni d'une agitation magnétique et d'un réfrigérant, on introduit sous azote 1 g de N-[(S,S)-3,5-bis-(1-éthoxyéthyl)-1,2,4-triazol-4-yl]-(2,2-diméthoxy)éthylimine dans 60 ml de dichlorométhane. La température est ensuite amenée à  $0^\circ\text{C}$  puis 0,018 mol du magnésien d'éthylbromure préalablement préparé dans l'éther diéthylique (15 ml), est additionné goutte à goutte sur une heure environ. A la fin de cet ajout, le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant trois heures à  $0^\circ\text{C}$ .

Le milieu réactionnel est versé sur une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est extraite par 5 fois 30 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  puis les phases organiques sont réunies. La phase organique résultante est séchée sur sulfate de magnésium anhydre avant d'être concentrée.

On obtient 1,00 g du mélange des diastéréoisomères.

Le mélange des diastéréoisomères est chromatographié ( $m = 0,45$  g) sur une colonne 10 mm x 250 mm dans laquelle la phase stationnaire est une CHIRALPAK AD® (tris-(3,5-diméthylphényl)carbamate) d'amylose) dans les conditions suivantes :

Température ambiante

Débit de 4 ml/mn

Phase mobile hexane / isopropanol (80 / 20)

Séparation mesurée par absorption à 210 nm

4-[(R)-1-éthyl-2,2-diméthoxyéthylamino]-(S,S)-3,5-bis-(1-éthoxyéthyl)-1,2,4-triazole

5

$$[\alpha]^{25}_D = +7,85 \text{ (c = 0,764, CHCl}_3\text{)}$$

$$P_f = 94 \text{ }^\circ\text{C}$$

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,91 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,22 (t,  $J = 7$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1,5 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,72 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3,48 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ),  
10 3,49 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,5 (m, 5H,  $\text{CH}_2$  et CH), 4,42 (d,  $J = 5$  Hz, 1H, CH), 4,91 (q,  $J = 6,8$  Hz, 2H, CH), 5,58 (d,  $J = 5$  Hz, 1H, NH) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  15,36 ( $\text{CH}_3$ ), 17,91 ( $\text{CH}_3$ ), 21,47 ( $\text{CH}_2$ ), 55,05 ( $\text{CH}_3$ ), 55,81 ( $\text{CH}_3$ ), 62,65 (CH), 62,97 ( $\text{CH}_2$ ), 68,06 (CH), 105,01 (CH), 155,10 (N-C=N) ppm.

15

4-[(S)-1-éthyl-2,2-diméthoxyéthylamino]-(S,S)-3,5-bis-(1-éthoxyéthyl)-1,2,4-triazole

$$[\alpha]^{25}_D = +45,42 \text{ (c = 1,114, CHCl}_3\text{)}$$

20

$$P_f = 88 \text{ }^\circ\text{C}$$

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,85 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,14 (t,  $J = 7$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1,45 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,60 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3,31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ),  
3,37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,45 (m, 5H,  $\text{CH}_2$  et CH), 4,20 (d,  $J = 5$  Hz, 1H, CH), 4,81 (q,  $J = 6,8$  Hz, 2H, CH), 5,59 (d,  $J = 5$  Hz, 1H, NH) ppm.

25

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  15,41 ( $\text{CH}_3$ ), 17,53 ( $\text{CH}_3$ ), 21,15 ( $\text{CH}_2$ ), 54,73 ( $\text{CH}_3$ ), 56,07 ( $\text{CH}_3$ ), 62,60 (CH), 63,06 ( $\text{CH}_2$ ), 68,36 (CH), 105,44 (CH), 155,05 (N-C=N) ppm.

Exemple 8 : 4-[1-éthyl-2,2-diméthoxyéthylamino]-(S,S)-3,5-bis-(1-(2-méthoxyéthoxy) éthyl)-1,2,4-triazole (traitement d'un composé de formule (IV) par un composé organométallique)

Dans un tricol de 100 ml équipé d'une agitation magnétique et d'un réfrigérant, on introduit sous azote 0,7 g de N-[(S,S)-3,5-bis-(1-(2-méthoxyéthoxy)éthyl)-1,2,4-triazol-4-yl]-(2,2-diméthoxy) éthylimine dans 40 ml de dichlorométhane. La température est ensuite amenée à 0 °C puis 0,093 mol du magnésien d'éthylbromure préalablement préparé dans l'éther diéthylique (7 ml), est additionné goutte à goutte sur une heure environ. Le milieu réactionnel est ensuite maintenu sous agitation pendant trois heures à 0 °C .

Le milieu réactionnel est versé sur une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est extraite par 5 fois 15 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et les phases organiques sont réunies . La phase organique résultante est séchée sur sulfate de magnésium anhydre avant d'être concentrée.

On obtient 0,80 g du composé attendu.

Temps de rétention Chromatographie Phase gazeuse :

$t_R = 18,42$  mn avec les conditions suivantes :

- détection : détecteur à ionisation de flamme
- colonne capillaire : CP-SIL 5 (longueur 30 m ; épaisseur 0,25  $\mu$ m ; diamètre 0,25 mm) fabriquée par Chrompack
- température injecteur : 300 °C
- température détecteur : 300 °C
- température colonne : 180 °C à 280 °C (8 °C /mn) puis 20 mn à 280 °C

et  $t_R = 27,13$  mn avec les conditions suivantes :

- détection : détecteur à ionisation de flamme
- colonne capillaire : CP-SIL 5CB-MF (longueur 30 m ; épaisseur 0,25  $\mu$ m ; diamètre 0,32 mm) fabriquée par Chrompack®
- température injecteur : 250 °C
- température détecteur : 300 °C
- température colonne : 170 °C pendant 5 mn puis 170 °C à 280 °C (3 °C /mn)



puis 30 mn à 280 °C

5 EI MS m/z (intensité relative, %) : 329 (M-75, 39), 253 (34), 212 (10), 177 (24), 122 (27), 75 (100), 59 (36), 45 (57) : analyse en Spectrométrie de Masse couplée à la Chromatographie Phase Gazeuse (appareillage GC Varian 3500 couplé à un détecteur par spectrométrie de masse Automass 150 de Unicam dans les conditions suivantes :

- 10 - Colonne capillaire : BPX35 (longueur 30 m ; épaisseur 0,25 µm ; diamètre 0,25 mm) fabriquée par SGE
- Température injecteur : 300 °C
- Température détecteur : 300 °C
- Température colonne : 120 °C à 220 °C (10 °C /mn) puis 5 mn à 220 °C puis 220 °C à 280 °C (10 °C /mn).

15

Exemple 9 : 4-[1-éthyl-butylamino]-(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazole (traitement d'un composé de formule (IV) par un composé organométallique)

20 Dans un tricol de 100 ml muni d'une agitation magnétique et d'un réfrigérant, on introduit sous azote 25 ml de THF. La solution du magnésien d'éthylbromure préalablement préparée dans l'éther diéthylique est ajoutée. Le milieu réactionnel est amené à une température de 0 °C . Une solution de N-[(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazol-4-yl] n-butylimine (0,7 g, 5 ml THF) est ajoutée sur une heure environ . A la fin de cette addition, la température du milieu est maintenue à 0 C pendant 3 h.

25

Le milieu réactionnel est versé sur une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est extraite plusieurs fois par le dichlorométhane et les phases organiques sont réunies. La phase organique résultante est séchée sur sulfate de magnésium anhydre avant d'être concentrée.

30

On obtient 0,85 g du composé attendu.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,85 (m, 6H, CH<sub>3</sub>), 1,3 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 3,2 (m, 1H, CH), 3,28 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 4,7 (q, J = 6,6 Hz, 2H,

CH), 5,07 (d,  $J = 3,8$  Hz, 1H, NH) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,63 ( $\text{CH}_3$ ), 14,25 ( $\text{CH}_3$ ), 17,52 ( $\text{CH}_3$ ), 18,64 ( $\text{CH}_2$ ), 21,14 ( $\text{CH}_2$ ), 33,87 ( $\text{CH}_2$ ), 55,28 ( $\text{CH}_3$ ), 61,41 (CH), 70,03 (CH), 155,06 (N=C=N) ppm.

5

Exemple 10 : 4-[1-éthyl-isobutylamino]-(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazole (traitement d'un composé de formule (IV) par un composé organométallique)

Dans un tricol de 100 ml muni d'une agitation magnétique et d'un réfrigérant, on introduit sous azote 25 ml de THF. La solution du magnésien d'éthylbromure préalablement préparée dans l'éther diéthylique est ajoutée. Le milieu réactionnel est amené à une température de 0 °C puis une solution de N-[(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazol-4-yl] iso-butylimine (0,5 g, 5 ml THF) est ajoutée sur une heure environ. A la fin de cette addition, la température du milieu est maintenue à 0 °C pendant 3 h.

Le milieu réactionnel est versé sur une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est extraite plusieurs fois par le dichlorométhane et les phases organiques sont réunies. La phase organique résultante est séchée sur sulfate de magnésium anhydre avant d'être concentrée.

Rdt brut = 100% ; m = 0,60 g.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,75 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0,84 (d,  $J = 6,88$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0,93 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,4 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,55 (d,  $J = 6,6$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1,8 (m, 1H, CH), 3,05 (m, 1H, CH), 3,25 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 4,68 (q,  $J = 6,6$  Hz, 2H, CH), 5,06 (d,  $J = 3,4$  Hz, 1H, NH) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,75 ( $\text{CH}_3$ ), 16,81 ( $\text{CH}_3$ ), 17,26 ( $\text{CH}_3$ ), 18,04 ( $\text{CH}_3$ ), 20,80 ( $\text{CH}_2$ ), 28,18 (CH), 55,13 ( $\text{CH}_3$ ), 65,71 (CH), 69,74 (CH), 155,19 (N=C=N) ppm.

Exemple 11 : 4-[1-phénylpropylamino]-(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazole (traitement d'un composé de formule (IV) par un composé organométallique)

Dans un tricol de 100 ml équipé d'une agitation magnétique et d'un réfrigérant, on introduit sous azote 4,05 ml d'une solution à 3M de magnésien du bromure d'éthyle dans l'éther diéthylique, dans 35 ml de THF. Le milieu réactionnel est amené à une température de 0 °C puis une solution de N-[(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazol-4-yl] benzyldimine (0,7 g, 5 ml THF) est ajoutée en une heure environ. A la fin de cette addition, la température du milieu est maintenue à 0 °C pendant 3 h.

Le milieu réactionnel est versé sur une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est extraite plusieurs fois par le dichlorométhane et les phases organiques sont réunies. La phase organique résultante est séchée sur sulfate de magnésium anhydre avant d'être concentrée.

On obtient 0,90 g du composé attendu.

Temps de rétention Chromatographie Phase gazeuse :

$t_R = 27,27$  mn (S,S,S)

$t_R = 27,69$  mn (S,S,R) avec les conditions suivantes :

- détection : détecteur à ionisation de flamme
  - colonne capillaire : CP-SIL 5 (longueur 30 m ; épaisseur 0,25  $\mu$ m ; diamètre 0,25 mm) fabriquée par Chrompack
  - température injecteur : 300 °C
  - température détecteur : 300 °C
- 
- température colonne : 120 °C à 230 °C (7 °C /mn) puis 230 °C à 280 °C (3 °C / mn) puis 10 mn à 280 °C

El MS m/z (intensité relative, %) : 318 (M, 1), 289 (M-29, 19), 257 (46), 225 (14), 170 (43), 134 (45), 122 (41), 91 (100), 59 (57) : analyse en Spectrométrie de Masse couplée à la Chromatographie Phase Gazeuse (appareillage GC Varian 3500 couplé à un détecteur par spectrométrie de masse Automass 150 de Unicam dans les conditions suivantes :

- Colonne capillaire : BPX35 (longueur 30 m ; épaisseur 0,25  $\mu\text{m}$  ; diamètre 0,25 mm) fabriquée par SGE
- Température injecteur : 300  $^{\circ}\text{C}$
- 5 - Température détecteur : 300  $^{\circ}\text{C}$
- Température colonne : 120  $^{\circ}\text{C}$  à 220  $^{\circ}\text{C}$  (10  $^{\circ}\text{C}/\text{mn}$ ) puis 5 mn à 220  $^{\circ}\text{C}$  puis 220  $^{\circ}\text{C}$  à 280  $^{\circ}\text{C}$  (10  $^{\circ}\text{C}/\text{mn}$ ).

10 Exemple 12 : N-[(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazol-4-yl]-(2,2-diméthoxy) éthylimine (traitement d'un composé de formule (V) par un aldéhyde)

Dans un tricol de 100 ml muni d'une agitation magnétique et d'un Dean Stark phase lourde surmonté d'un réfrigérant et d'une ampoule d'addition, on introduit 60 ml de 1,2-dichloroéthane, 7,8 g de (S,S)-4-amino-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazole et 8,1 g d'une solution aqueuse de, 15 diméthoxyéthanal à 60%. Le milieu réactionnel est porté à reflux pour éliminer l'eau par azéotropie. Puis on introduit 0,15 g d'acide para-toluènesulfonique (APTS) et le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 3 h.

Après retour à température ambiante, le milieu est neutralisé par addition de triéthylamine puis concentré.

20 Le résidu est repris dans l'heptane à chaud, filtré et séché.

On obtient 10,3 g de produit attendu.

$P_f = 96-100\text{ }^{\circ}\text{C}$

$[\alpha]^{25}_D = -72,29$  ( $c = 1,256$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

25 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,62 (d,  $J = 6,7\text{ Hz}$ , 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3,32 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3,52 (2s collés, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 4,7 (q,  $J = 6,8\text{ Hz}$ , 2H, CH), 4,97 (d,  $J = 5,4\text{ Hz}$ , 1H, CH), 8,17 (d,  $J = 5,4\text{ Hz}$ , 1H, CH) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  17,21 ( $\text{CH}_3$ ), 54,33 ( $\text{CH}_3$ ), 54,56 ( $\text{CH}_3$ ), 55,85 ( $\text{CH}_3$ ), 70,31 (CH), 101,75 (CH), 151,90 (N-C=N), 165,69 (CH) ppm.

30 Exemple 13 : N-[(S,S)-3,5-bis-(1-éthoxyéthyl)-1,2,4-triazol-4-yl]-(2,2-diméthoxy) éthylimine (traitement d'un composé de formule (V) par un aldéhyde)

Le composé est préparé comme dans l'exemple 12 à l'exception

que le (S,S)-4-amino-3,5-bis-(1-éthoxyéthyl)-1,2,4-triazole est utilisé.

On obtient 5,2 g de produit brut (huile) .

$[\alpha]_D^{25} = -65,75$  ( $c = 1,142$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,02 (t,  $J = 7$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1,45 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3,25 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3,36 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 4,63 (q,  $J = 6,8$  Hz, 2H, CH), 4,81 (d,  $J = 5,4$  Hz, 1H, CH), 8,08 (d,  $J = 5,4$  Hz, 1H, CH) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,921 ( $\text{CH}_3$ ), 17,476 ( $\text{CH}_3$ ), 54,067 ( $\text{CH}_3$ ), 54,335 ( $\text{CH}_3$ ), 63,749 ( $\text{CH}_2$ ), 68,641 (CH), 101,561(CH), 152,066 (N-C=N), 165,574 (CH) ppm.

10

Exemple 14 : N-[(S,S)-3,5-bis-(1-(2-méthoxyéthoxy)éthyl)-1,2,4-triazol-4-yl]-(2,2-diméthoxy)éthylimine (traitement d'un composé de formule (V) par un aldéhyde)

Le composé est préparé comme dans l'exemple 12 à l'exception que le (S,S)-4-amino-3,5-bis-(1-(2-méthoxyéthoxy)éthyl)-1,2,4-triazole est utilisé.

On obtient 1,8 g de produit brut (huile).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,56 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3,21 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3,45 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3,50 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 4,77 (q,  $J = 6,8$  Hz, 2H, CH), 4,94 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H, CH), 8,33 (d,  $J = 5$  Hz, 1H, CH) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  17,367 ( $\text{CH}_3$ ), 53,816 ( $\text{CH}_3$ ), 54,038 ( $\text{CH}_3$ ), 58,562 ( $\text{CH}_3$ ), 67,102 ( $\text{CH}_2$ ), 69,016 (CH), 71,415 ( $\text{CH}_2$ ), 101,272(CH), 151,769 (N-C=N), 167,890 (CH) ppm.

Exemple 15 : N-[(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazol-4-yl]n-butylimine (traitement d'un composé de formule (V) par un aldéhyde)

Dans un ballon de 100 ml muni d'une agitation magnétique et d'un Dean Stark surmonté d'un réfrigérant, on introduit 0,54 g de butyraldéhyde et 1,5 g de (S,S)-4-amino-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazole dans le toluène (20 ml) en présence d'une quantité catalytique (0,02 éq. mol.) d'acide para-toluène sulfonique. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 h. Après retour à température ambiante et neutralisation par addition de triéthylamine, le

milieu est concentré.

On obtient 1,80 g du composé attendu (produit huileux).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,01 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,53 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1,7 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,49 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,23 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ),  
5 4,6 (q,  $J = 6,8$  Hz, 2H, CH), 8,07 (t,  $J = 5,4$  Hz, 1H, CH) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13,56 ( $\text{CH}_3$ ), 17,14 ( $\text{CH}_3$ ), 18,74 ( $\text{CH}_2$ ), 35,00 ( $\text{CH}_2$ ), 55,66 ( $\text{CH}_3$ ), 70,22 (CH), 151,35 (N-C=N), 175,08 (CH) ppm.

Exemple 16 : N-[(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazol-4-yl] iso-butyrimine  
10 (traitement d'un composé de formule (V) par un aldéhyde)

Dans un ballon de 100 ml muni d'une agitation magnétique et d'un Dean Stark surmonté d'un réfrigérant, on introduit 0,36 g d'isobutyraldéhyde et 1 g de (S,S)-4-amino-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazole dans le toluène (10 ml) en présence d'une quantité catalytique (0,02 éq. mol.) d'acide para-  
15 toluène sulfonique. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 h. Après retour à température ambiante et neutralisation par addition de triéthylamine, le milieu est concentré.

On obtient 1,20 g du composé attendu (produit huileux).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,12 (d,  $J = 6,85$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1,46 (d,  $J = 6,75$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2,72 (m, 1H, CH), 3,16 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 4,53 (q,  $J = 6,75$  Hz, 2H, CH), 7,90 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1H, CH) ppm.  
20

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  17,17 ( $\text{CH}_3$ ), 18,67 ( $\text{CH}_3$ ), 32,48 (CH), 55,85 ( $\text{CH}_3$ ), 70,34 (CH), 151,44 (N-C=N), 179,57 (CH) ppm.

Exemple 17 : N-[(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazol-4-yl]acétate d'éthyle imine (traitement d'un composé de formule (V) par un aldéhyde)

Dans un ballon de 100 ml muni d'une agitation magnétique et d'un Dean Stark surmonté d'un réfrigérant, on introduit 0,64 g d'une solution de glyoxylate d'éthyle à 50% dans le toluène et 0,6 g de (S,S)-4-amino-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazole dans le toluène (10 ml) et en présence d'une quantité catalytique (0,02 éq. mol.) d'acide para-toluène sulfonique. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 h. Après retour à température ambiante, le milieu est concentré.

On obtient 0,80 g du composé attendu (produit huileux).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,23 (t,  $J = 7,12$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,45 (d,  $J = 6,75$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3,18 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 4,25 (q,  $J = 7,12$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,63 (q,  $J = 6,75$  Hz, 2H, CH), 8,32 (s, 1H, CH) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13,915 ( $\text{CH}_3$ ), 16,979 ( $\text{CH}_3$ ), 55,983 ( $\text{CH}_3$ ), 62,485 ( $\text{CH}_2$ ), 70,058 (CH), 152,305 (N-C=N), 152,761 (COOR), 161,425 (CH) ppm.

Exemple 18 : N-[(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazol-4-yl]benzylimine (traitement d'un composé de formule (V) par un aldéhyde)

Dans un ballon de 100 ml muni d'une agitation magnétique et d'un Dean Stark surmonté d'un réfrigérant, on introduit 1,8 g de benzaldéhyde et 3,4 g de (S,S)-4-amino-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazole dans le toluène (60 ml) et en présence d'une quantité catalytique (0,02 éq. mol.) d'acide para-toluène sulfonique. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 h. Après retour à température ambiante et neutralisation par addition de triéthylamine, on concentre. Le résidu est mis sous agitation dans l'hexane afin d'éliminer les traces de benzaldéhyde.

On obtient 4,20 g du composé attendu (produit huileux).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,65 (d,  $J = 6,75$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3,36 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 4,77 (q,  $J = 6,8$  Hz, 2H, CH), 7,50-7,62 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{aromatiques}}$ ), 7,87-7,92 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{aromatiques}}$ ), 8,82 (s, 1H, CH) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  17,35 ( $\text{CH}_3$ ), 56,09 ( $\text{CH}_3$ ), 70,47 (CH), 129,10-

133,09 ( $C_{\text{aromatiques}}$ ), 151,98 ( $N-C=N$ ), 167,31 (CH) ppm.

Exemple 19 : N,N'-bis-[(S,S)-3,5-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazol-4-yl]-méthylimine (traitement d'un composé de formule (V) par un aldéhyde)

- 5 Dans un tricol de 100 ml équipé d'une agitation magnétique, d'un Dean Stark phase lourde surmonté d'un réfrigérant, on introduit 1 g de (S,S)-4-amino-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazole et 0,36 g d'une solution aqueuse de glyoxal à 40%. Après 2 h d'agitation, on ajoute 15 ml de 1,2-dichloroéthane. On laisse 1 h sous agitation puis on introduit une quantité catalytique d'acide
- 10 para-toluène sulfonique (0,02 éq. mol) et le milieu réactionnel est porté 3 h à reflux. Après retour à température ambiante, le milieu est concentré. On obtient une huile colorée.

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,59 (d,  $J = 6,6$  Hz, 12H,  $CH_3$ ), 3,29 (s, 12H,  $CH_3$ ), 4,75 (q,  $J = 6,7$  Hz, 4H, CH), 8,85 (s, 2H, CH) ppm.

- 15 RMN  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  17,10 ( $CH_3$ ), 55,91 ( $CH_3$ ), 70,29 (CH), 152,46 ( $N-C=N$ ), 159,22 (CH) ppm.

Exemple 20 : N-[(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazol-4-yl] benzylimine (traitement d'un composé de formule (V) par une cétone)

- 20 Dans un ballon de 100 ml muni d'une agitation magnétique et d'un Dean Stark surmonté d'un réfrigérant, on introduit 0,6 g d'acétophénone et 1 g de (S,S)-4-amino-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazole dans l'ortho-xylène (10 ml) et en présence d'une quantité catalytique (0,02 éq. mol.) d'acide para-toluène sulfonique. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 40 h
- 25 (évolution suivie par Chromatographie en Phase Gazeuse (CPG)). Après retour à température ambiante, le milieu est neutralisé par de la triéthylamine et concentré. Le résidu est repris plusieurs fois dans l'hexane à chaud et la phase surnageante est séparée. Dans la phase séparée, un solide se forme.

On obtient 1,00 g du composé attendu.

- 30  $P_f = 102$  °C

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ ): (signaux du cycle triazole en massif)  $\delta$  1,60 (m, 6H,  $CH_3$ ), 2,25 (s, 3H,  $CH_3$ ), 4,6 (m, 2H, CH), 7,52-7,61 (m, 3H,  $H_{\text{aromatiques}}$ ),



7,96-8,02 (m, 2H, H<sub>aromatiques</sub>) ppm.

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): δ 17,05 (CH<sub>3</sub>), 17,468 (CH<sub>3</sub>), 55-56 (CH<sub>3</sub>), 70-71 (CH), 127,61-135,61 (C<sub>aromatiques</sub>), 151 (N=C=N), 179,99 (C<sub>quaternaire</sub>) ppm.

5 Exemple 21 : N-[(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazol-4-yl](2,2-diméthoxy-1-méthyl)éthylimine (traitement d'un composé de formule (V) par une cétone)

Dans un ballon de 100 ml muni d'une agitation magnétique et d'un Dean Stark surmonté d'un réfrigérant, on introduit 0,79 g de pyruvaldéhyde diméthylacétal et 1 g de (S,S)-4-amino-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazole  
10 dans le toluène (15 ml) et en présence d'une quantité catalytique (0,02 éq. mol.) d'acide para-toluène sulfonique. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 6 h. Après retour à température ambiante, le milieu est concentré.

On obtient 1,20 g du composé attendu (produit huileux).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,38 (d, J = 6,65 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 1,64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,08 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3,33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,31 (m, 2H, CH), 4,63 (s, 1H, CH) ppm.

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): δ 13,598 (CH<sub>3</sub>), 16,6-17,4 (CH<sub>3</sub>), 55,211 (CH<sub>3</sub>), 55,617 (CH<sub>3</sub>), 56,180 (CH<sub>3</sub>), 70,345 (CH), 104,994 (CH), 150,648 (N=C=N), 182,991 (C<sub>quaternaire</sub>) ppm.

20

Exemple 22 : 4-[1-phényléthyllamino]-(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazole (Hydrogénation catalytique d'un composé de formule (IV) )

Dans un autoclave, on introduit 0,3 g de N-[(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazol-4-yl] benzylimine et 1,5 g d'une solution de nickel de  
25 Raney à 50% dans l'eau, dans 100 ml d'éthanol. Le milieu est placé sous 10 bars d'hydrogène et chauffé à 100 °C pendant 24 h environ. Le milieu réactionnel est filtré sur célite et concentré. On obtient 0,27 g du composé attendu.

30 Exemple 23 : 4-[1-phényléthyllamino]-(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazole (Réduction d'un composé de formule (IV) )

Dans un ballon de 100 ml, on introduit 0,3 g de N-[(S,S)-3,5-bis-(1-

méthoxyéthyl)-1,2,4-triazol-4-yl] benzyimine dans 5 ml de THF. A cette solution, on ajoute sous agitation et à température ambiante sur 1,5 h environ, un équivalent molaire de borohydrure de lithium en solution à 2M dans le tétrahydrofurane (0,98 ml). Après deux heures de reflux, ce milieu est laissé  
5 sous agitation à température ambiante pendant 16 heures.

Une solution de soude à 20% (20 ml) est additionnée, ainsi que 30 ml de dichlorométhane. Après décantation des phases, la phase aqueuse est extraite plusieurs fois par le dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies et la phase organique résultante est séchée et concentrée. On obtient  
10 0,30 g du composé attendu.

Temps de rétention C PG :

$t_R = 25,98$  mn (S,S,S)

$t_R = 26,54$  mn (S,S,R) avec les conditions suivantes :

- détection : détecteur à ionisation de flamme
- 15 - colonne capillaire : CP-SIL 5 (longueur 30 m ; épaisseur 0,25  $\mu$ m ; diamètre 0,25 mm) fabriquée par Chrompack
- température injecteur : 300 °C
- température détecteur : 300 °C
- température colonne : 120 °C à 230 °C (7 °C /mn) puis 230 °C à 280 °C  
20 (3 °C /mn) puis 10 mn à 280 °C

EI MS m/z (intensité relative, %) : 318 (M, 1), 289 (M-29, 19), 257 (46), 225 (14), 170 (43), 134 (45), 122 (41), 91 (100), 59 (57) : analyse en Spectrométrie de Masse couplée à la Chromatographie Phase Gazeuse  
25 (appareillage GC Varian 3500 couplé à un détecteur par spectrométrie de masse Automass 150 de Unicam dans les conditions suivantes :

- Colonne capillaire : BPX35 (longueur 30 m ; épaisseur 0,25  $\mu$ m ; diamètre 0,25 mm) fabriquée par SGE
- 30 - Température injecteur : 300 °C
- Température détecteur : 300 °C
- Température colonne : 120 °C à 220 °C (10 °C /mn) puis 5 mn à 220 °C puis

220 °C à 280 °C (10 °C /mn).

Exemple 24 : Préparation du (S,S)-4-amino-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazole de départ de l'exemple 12

5 Dans un tricol de 250 ml, on introduit 2,3 g d'hydruure de sodium enrobé dans une huile minérale à 60%. L'hydruure de sodium est mis en suspension dans 10 ml d'hexane anhydre et est lavé 3 fois par 10 ml hexane anhydre. Après le dernier lavage, l'hydruure de sodium est mis en suspension dans 60 ml de diméthylformamide (DMF) anhydre. Le ballon est alors équipé  
10 d'un réfrigérant avec un bulleur et d'une agitation magnétique. La température du milieu réactionnel est amenée à 0 °C puis on ajoute goutte à goutte sur 15 mn environ, une solution de (S,S)-4-amino-3,5-bis-(1-hydroxyéthyl)-1,2,4-triazole préparé selon la référence J. Heterocycles, 1987, 26, 989-1000, dans 35 ml de DMF. A la fin du dégagement gazeux (environ 30 mn après la fin  
15 d'addition), on ajoute une solution de tosylate de méthyle (0,058 mol) dans 25 ml de DMF goutte à goutte. La température est encore maintenue à 0 °C pendant 30 mn après la fin d'addition. Le milieu est laissé revenir à température ambiante lentement sous agitation, concentré, et le résidu est extrait par 5 fois 50 ml d'un mélange 50/50 (v/v) AcOEt/CHCl<sub>3</sub>. La phase d'extraction est  
20 concentrée.

L'huile obtenue est purifiée par addition de 0,029 mol d'acide chlorhydrique en solution aqueuse à 10% puis on extrait avec 6 fois 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. On ajoute alors à la phase aqueuse obtenue 0,029 mol de soude en solution aqueuse à 10% puis on réalise une extraction continue liquide-liquide

---

25 par le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

La phase organique obtenue est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée.

On obtient 5,15 g du composé attendu (produit huileux qui se fige).

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,33 (d, J = 6,7 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 3,05 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 4,53 (q, J = 6,7 Hz, 2H, CH), 5,35 (s, 2H, NH<sub>2</sub>) ppm.

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): δ 17,15 (CH<sub>3</sub>), 55,85 (CH<sub>3</sub>), 69,72 (CH), 154,23

(N–C=N) ppm.

Exemple 25 : Préparation du (S,S)-4-amino-3,5-bis-(1-éthoxyéthyl)-1,2,4-triazole de départ de l'exemple 13

5 Le composé est préparé comme dans l'exemple 24 mais en utilisant le tosylate d'éthyle.

On obtient une huile colorée.

10 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,06 (t,  $J = 7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,50 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 3,4 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 4,70 (q,  $J = 6,7$  Hz, 2H, CH), 5,23 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  15,30 ( $\text{CH}_3$ ), 18,20 ( $\text{CH}_3$ ), 64,30 ( $\text{CH}_2$ ), 69,30 (CH), 153,90 (N–C=N) ppm.

15 Exemple 26 : [héxyl-3,4-diamino]-4,4'-bis-[(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazole]

Dans un tricol de 100 ml muni d'une agitation magnétique et d'un réfrigérant, on introduit sous azote 0,6 g de N,N'-bis-[(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazol-4-yl]-méthylimine dans 25 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Le milieu réactionnel est amené à une température comprise entre  $-10^\circ\text{C}$  et  $0^\circ\text{C}$  puis on ajoute en 1 h environ la solution du magnésien d'éthyle bromure (0,015 mol) préalablement préparée dans l'éther diéthylique. A la fin de l'addition, le milieu réactionnel est maintenu sous agitation entre  $-10^\circ\text{C}$  et  $0^\circ\text{C}$  pendant 3 h environ puis on le verse sur une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est extraite plusieurs fois par du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et les phases organiques sont réunies. La phase organique résultante est séchée sur sulfate de magnésium anhydre puis concentrée.

20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,7-1,1 (m, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1,1-1,7 (m, 17H,  $\text{CH}_3+\text{CH}_2$ ), 3,1-3,5 (m, 14H,  $\text{CH}_3+\text{CH}$ ), 4,45-4,85 (plusieurs q, 4H, CH) ppm.

30 RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,65-11,94 ( $\text{CH}_3$ ), 16,67-20,06 ( $\text{CH}_3$ ), 20,5-20,9 ( $\text{CH}_2$ ), 55,06-56,7 ( $\text{CH}_3$ ), 60,02-63,05 (CH), 69,05-70,24 (CH), 154,37-155,27 (N–C=N) ppm.

Exemple 27 : (S) et (R)-4-(1-éthyl-2,2-diméthoxyéthylamino)-1,2,4-triazole

Dans un tricol de 100 ml équipé d'une agitation magnétique et d'un réfrigérant, on introduit sous azote 1 g de 4-(2,2-diméthoxyéthylimine)-1,2,4-triazole dans 25 ml de dichloroéthane. A cette solution, on ajoute par  
 5 petites quantités, à température ambiante et sous agitation, une solution de chlorure d'éthyle magnésium (0,017 mol) dans l'éther diéthylique pendant 1 h à 2 h environ.

A la fin de l'addition, le milieu réactionnel est laissé sous agitation 2 h à 3 h, à température ambiante, puis est versé sur une solution saturée en  
 10 chlorure d'ammonium. Les phases sont décantées et la phase aqueuse est extraite par le dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur  $\text{MgSO}_4$  et concentrées. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur alumine neutre (AcOEt / 5% MeOH)

On obtient 0,50 g des produits attendus.

15

RMN  $^1\text{H}$  (200 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,92 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 1,36 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 4,19 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 5,43 (d, NH), et 8,17 (s, 2H) ppm.

RMN  $^{13}\text{C}$  (200 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 9,67 ( $\text{CH}_3$ ), 21,36 ( $\text{CH}_2$ ), 55,12 ( $\text{CH}_3$ ), 55,75 ( $\text{CH}_3$ ), 64,21 (CH), 104,65 (CH) et 143,72 (N-C = N) ppm.

20 Le mélange des stéréo-isomères est chromatographié sur une colonne Chiralcel OD-H® dans les conditions suivantes :

- Température ambiante
- Débit de 1 ml/mn

---

25 - Phase mobile hexane / isopropanol (60 / 40)

- Séparation mesurée par absorption à 220 nm

Une bonne séparation en deux pics distincts est observée avec élution de l'énantiomère (S) (-) en premier .

30

Enantiomère (S) (-) :

temps de rétention  $t_r = 8,99$  mn

facteur de rétention  $k = 2,09$

Enantiomère R (+) :

temps de rétention  $t_r = 10,68$  mn

facteur de rétention  $k = 2,67$

5

Le mélange des stéréo-isomères est également chromatographié sur une colonne Chiralcel OD-R® dans les conditions suivantes :

- Température ambiante
- Débit de 0,5 ml/mn
- 10 - Phase mobile acétonitrile
- Séparation mesurée par absorption à 220 nm

Une bonne séparation en deux pics est observée avec élution de l'énantiomère (S) (+) en premier.

15

Enantiomère (S) (+) :

temps de rétention  $t_r = 9,36$  mn

facteur de rétention  $k = 0,48$

20

Enantiomère R (-) :

temps de rétention  $t_r = 12,21$  mn

facteur de rétention  $k = 0,93$

Exemple 28 : (S) et (R) -4-(1-isobutyle-2,2-diméthoxyéthylimine)-1,2,4-triazole

25

Les composés sont préparés comme dans l'exemple 27 mais en utilisant le chlorure d'isobutyle magnésium.

On obtient 0,57 g des composés attendus.

RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 0,83 (2d,  $J = 6,6$  Hz, 6H), 1,20 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 4,10 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H), 5,24 (d, NH), et 8,16 (s, 2H) ppm.

30

RMN  $^{13}\text{C}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 22,06 ( $\text{CH}_3$ ), 23,27 ( $\text{CH}_3$ ), 24,58 (CH), 37,98 ( $\text{CH}_2$ ), 55,57 ( $\text{CH}_3$ ), 56,20 ( $\text{CH}_3$ ), 61,24 (CH), 105,69 (CH) et

143,98 (N-C = N) ppm.

Le mélange des stéréo-isomères est chromatographié sur une colonne Chiralcel OD-H® dans les conditions suivantes :

- Température ambiante
- 5 - Débit de 1 ml / mn
- Phase mobile hexane / isopropanol (90 / 10)
- Séparation mesurée par absorption à 220 nm

Une bonne séparation en deux pics distincts est observée :

- 10                    temps de rétention  $t_{r1} = 19,25$  mn ;  $t_{r2} = 23,02$  mn  
                       facteur de rétention  $k_1 = 4,96$  ;  $k_2 = 6,13$

Exemple 29 : (S) et (R) -4-(1-benzyle-2,2-diméthoxyéthylamino)-1,2,4-triazole

- 15                    Les composés sont préparés comme dans l'exemple 27 mais en utilisant le chlorure de benzyle magnésium. On obtient 1 g des composés attendus.

RMN  $^1\text{H}$  (200 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 2,8 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 4,25 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H), 5,32 (d, NH), 7,18-7,39 (m, 5H<sub>aromatiques</sub>) et 8,00 (s, 2H) ppm.

- 20                    RMN  $^{13}\text{C}$  (200 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 35,54 ( $\text{CH}_2$ ), 55,60 ( $\text{CH}_3$ ), 56,04 ( $\text{CH}_3$ ), 65,23 (CH), 105,19 (CH), 127,07-128,88-129,18 (CH<sub>aromatiques</sub>), 137,10 (C<sub>aromatiques</sub>) et 143,57(N-C = N) ppm.

Le mélange des stéréo-isomères est chromatographié sur une colonne Chiralpak AS® dans les conditions suivantes :

- 
- 25                    - Température ambiante
- Débit de 1 ml / mn
  - Phase mobile hexane / éthanol (50 / 50)
  - Séparation mesurée par absorption à 220 nm

Une bonne séparation en deux pics distincts est observée :

- 30                    temps de rétention  $t_{r1} = 8,29$  mn ;  $t_{r2} = 11,49$  mn  
                       facteur de rétention  $k_1 = 1,74$  ;  $k_2 = 2,79$

Exemple 30 : Préparation du 4-(2,2-diméthoxyéthylimine)-1,2,4-triazole de départ de l'exemple 27, 28 et 29

5 Dans un ballon de 50 ml équipé d'une agitation magnétique et d'un réfrigérant, on introduit 2 g de 4-amino-1,2,4-triazole (Aldrich) et 4,1 g d'une solution aqueuse de diméthoxyéthanal à 60%. Ce mélange est chauffé sous agitation pendant 2 h environ à une température de 100 °C environ.

10 Le milieu réactionnel est tiré sous pression réduite ( $P = 666,7 \text{ Pa}$ ) (5 mm Hg), la température est augmentée jusqu'à 100 °C ). Le résidu est repris dans 30 ml de dichlorométhane et il se forme une suspension blanchâtre. Après séchage sur sulfate de magnésium anhydre, filtration et concentration, on obtient 3,70 g du produit attendu.

RMN  $^1\text{H}$  (200 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 3,49 (s, 6H), 4,94 (d,  $J = 4,8 \text{ Hz}$ , 1H), 8 (d,  $J = 4,8 \text{ Hz}$ , 1H) et 8,6 (s, 2H) ppm.

15 RMN  $^{13}\text{C}$  (200 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ ) : 54,33 ( $\text{CH}_3$ ), 101,20 (CH), 138,15 (N-C = N) et 155,60 (C = N) ppm.



REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'amines primaires de formule (I) :

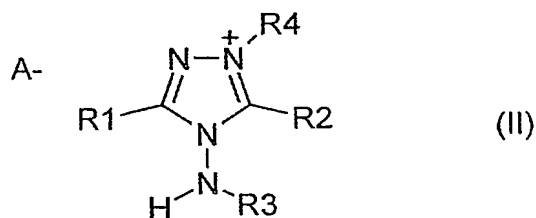


5 dans laquelle

R<sub>3</sub> représente

- un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes hydroxy, amino, alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,
- un groupement cycloalkyle renfermant de 5 à 7 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,
- un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,

par réaction d'un sel de triazolium de formule (II) :



dans laquelle

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent

- 25 - l'hydrogène,

- un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,  $-(OCH_2CH_2O)_n R'''$  dans lequel n représente un nombre entier allant de 1 à 4 et  $R'''$  est un groupe alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, -O-aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle, -O-aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle ;
  - un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle;
  - un groupement aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle
- 20 R3 a la signification déjà indiquée,  
R4 représente
- un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical  $-COOH$  ou un groupe  $-COOR'''$  dans lequel  $R'''$  représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 4 atomes de carbone
  - un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou un radical  $-COOH$  ou un groupe  $-COOR'''$  dans lequel  $R'''$  représente un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 4 atomes de carbone
  - un reste d'un polymère organique fonctionnalisé par un groupe alkylant

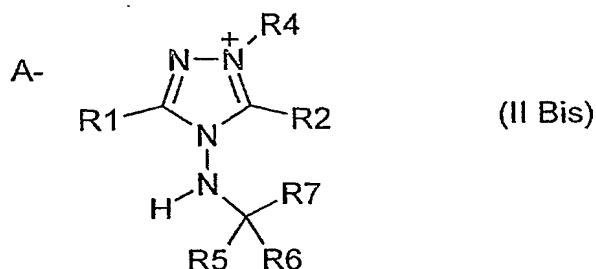
A représente

- un halogène,
- un groupement alkylsulfonate renfermant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes halogène,
- 5 - un groupement arylsulfonate renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes halogène ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 4 atomes de carbone,
- un groupement alkylsulfate renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,
- un groupement hydrogénosulfate,
- 10 - un groupement hémisulfate,
- un groupement perchlorate,
- ou un groupement hydroxyde.

avec un hydrure, pour obtenir l'amine de formule (I) que l'on isole si désiré.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que
- 15 le groupement R3 comporte un carbone asymétrique en  $\alpha$  de l'azote.

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le sel de triazolium de formule (II) répond à la formule (II bis) :



dans laquelle

- 20 R1, R2, R4 et A ont la signification déjà indiquée et

R5 représente

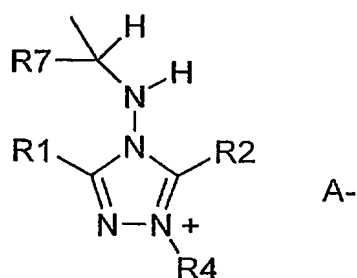
- un hydrogène,
- un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6
- 25 atomes de carbone, hydroxy ou amino,
- un groupement cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone

éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,

- 5 - un groupement aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,
- 10 - un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,

R6 représente

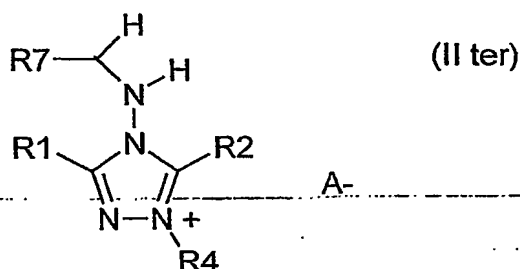
- 15 - un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, hydroxy ou amino,
- un groupement cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,
- 20 - un groupement aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,
- un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone
- 25 - éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,
- un groupement aminotriazolium de formule



Dans laquelle R1, R2, R4 et A ont la signification déjà indiquée,  
R7 représente

- un hydrogène,
  - 5 - un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, hydroxy ou amino,
  - un groupement cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1
  - 10 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,
  - un groupement aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1
  - 15 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,
  - un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1
  - à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6
- 
- 20 R5 et R6 peuvent former ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle de 5 à 7 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,
- 25 étant entendu que le carbone portant les radicaux R5, R6 et R7 doit être asymétrique.

4. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le composé de formule (II) répond à la formule (II bis) définie ci-dessus à

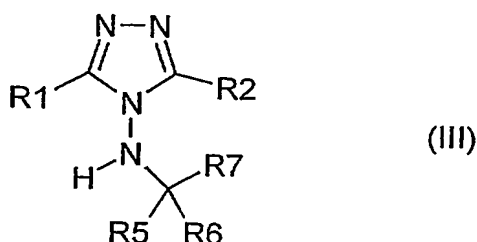


Dans laquelle R1, R2, R4 et A ont la signification déjà indiquée,  
R7 représente

- un hydrogène,
- 5 - un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, hydroxy ou amino,
- un groupement cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1
- 10 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,
- un groupement aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1
- 15 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,
- un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1
- à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle ou
- 20 R5 et R6 peuvent former ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle de 5 à 7 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,
- étant entendu que le carbone portant les radicaux R5, R6 et R7 doit être
- 25 asymétrique.

4. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le composé de formule (II) répond à la formule (II bis) définie ci-dessus à

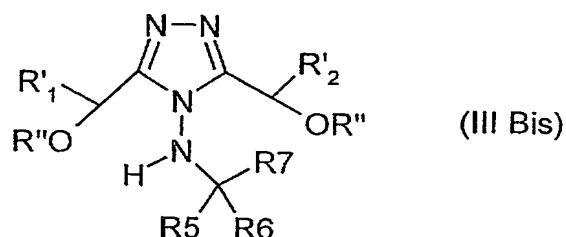
la revendication 3 et en outre l'on prépare ledit composé de formule (II bis) par réaction d'un composé de formule (III) :



dans laquelle

- 5 R1, R2, R5, R6 et R7 ont la signification déjà indiquée à la revendication 3, avec un agent de quaternisation d'un azote pour obtenir le composé de formule (II bis) que l'on isole si désiré ou que l'on met directement en œuvre pour l'étape suivante.

- 10 5. Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le composé de formule (II) répond à la formule (II bis) définie ci-dessus à la revendication 3 et en outre l'on prépare ledit composé de formule (II bis) par réaction d'un composé de formule (III bis) :



dans laquelle

- 15 R5, R6 et R7 ont la signification déjà indiquée à la revendication 3, R'1 et R'2 représentent
- un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,
  - 20 - un groupement aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6

atomes de carbone ou phényle ou

- un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle et

R'' représente

- l'hydrogène,
  - un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone
- 10 - un groupement aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,
- un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone
- 15 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle
- un groupement  $-(CH_2CH_2O)_n$  R''' dans lequel n représente un nombre entier allant de 1 à 4 et R''' est un groupe alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à
- 20 4 atomes de carbone

avec un agent de quaternisation d'un azote pour obtenir le composé de formule (II bis) que l'on isole si désiré ou que l'on met directement en œuvre pour l'étape suivante.

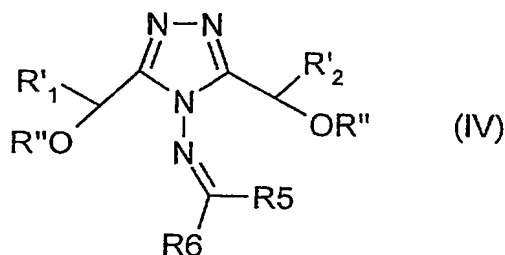
6. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que, en
- 25 outre, l'on prépare le composé de composé de formule (III bis) par réaction d'un composé organométallique de formule



- dans laquelle R<sub>7</sub> a la signification déjà indiquée à la revendication 3 et M représente un groupement MgX ou CeX<sub>2</sub> dans lequel X représente un atome
- 30 d'halogène ou M représente un métal tel que Li, Cu ou (1/2) Zn,

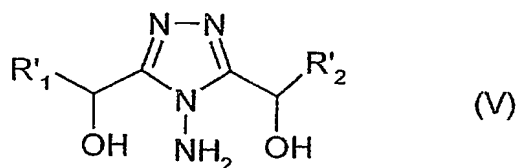


avec un composé de formule (IV)



5 dans laquelle R'1, R'2 et R'' ont la signification déjà indiquée à la revendication 4 et R5 et R6 ont la signification déjà indiquée à la revendication 3, étant entendu que lorsque R'' est un hydrogène, l'un au moins de R5 et R6 est un groupement aryle éventuellement substitué, pour obtenir le composé de formule (III bis) que l'on isole si désiré ou que l'on met directement en œuvre pour l'étape suivante.

10 7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que le composé de formule (IV) est préparé par étherification, et réaction d' un composé de formule (V) :



dans laquelle R'1 et R'2, ont la signification déjà indiquée à la revendication 4, avec un composé de formule

15



dans laquelle R5 et R6 ont la signification déjà indiquée à la revendication 3, pour obtenir le composé de formule (IV) que l'on isole si désiré ou que l'on met directement en œuvre pour l'étape suivante.

20

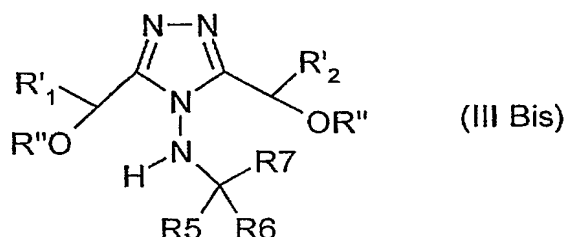
8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que l'étherification a lieu avant la réaction du composé de formule (V) avec le composé de formule  $\text{O} = \text{C} \text{ R5 R6}$ .

9. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que

l'éthérification a lieu après la réaction du composé de formule (V) avec le composé de formule  $O = C R_5 R_6$ , étant entendu que l'un au moins de  $R_5$  et  $R_6$  représente un groupement aryle éventuellement substitué.

10. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que, en outre, le composé de formule (III bis) est préparé par réduction par action d'un hydrure de métal sur un composé de formule (IV) précédemment défini à la revendication 6 ou par hydrogénation dudit composé de formule (IV), étant entendu que  $R_5$  ne peut, dans ce cas, représenter l'hydrogène.

11. A titre de nouveaux intermédiaires pour préparer une amine de formule  $H_2N-C R_5 R_6 R_7$ , les composés de formule (III bis) suivants :



dans laquelle

$R'_1$  et  $R'_2$  représentent des groupements méthyle,

$R''$  représente

- 15 - un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,
- un groupement aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6
- 20 atomes de carbone ou phényle,
- un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,
- 25 - ou  $-(CH_2CH_2O)_n R'''$  dans lequel  $n$  représente un nombre entier allant de 1 à 4 et  $R'''$  est un groupe alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 4 atomes de carbone,

R5 représente

- un hydrogène,
- un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, hydroxy ou amino,
- un groupement cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,
- un groupement aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,
- un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,

R6 représente

- un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, hydroxy ou amino,
- un groupement cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,
- un groupement aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,
- un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,

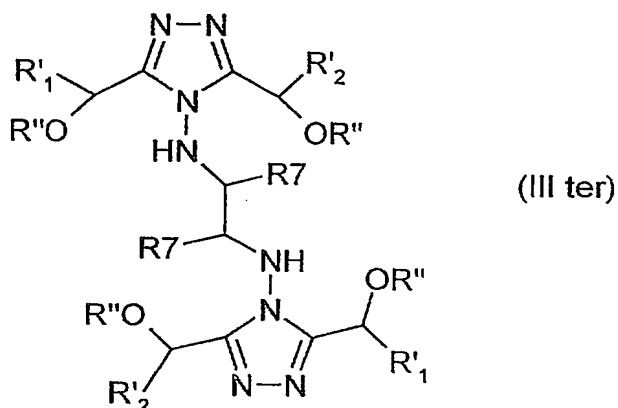
un groupement  $-CH_2OR'''$  dans lequel  $R'''$  représente l'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 4 atomes de carbone ou benzyle,

R7 représente

- un hydrogène,
  - 5 - un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, hydroxy ou amino,
  - un groupement cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1
  - 10 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,
  - un groupement aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1
  - 15 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,
  - un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1
  - à 6 atomes de carbone, alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle ou
  - 20 R5 et R6 peuvent former ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle de 5 à 7 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,
  - étant entendu que le carbone portant les radicaux R5, R6 et R7 doit être
  - 25 asymétrique.;
- à l'exception des composés de formule (III bis) suivants :

| R'1, R'2        | R''             | R5 | R7                                     | R6          |
|-----------------|-----------------|----|--|-------------|
| CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H  | Phényl                                 | p Toluène   |
| CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Phényl | p-Cl Phényl |
| CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Phényl | Phényl      |
| CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>2</sub> Phényl                 | p-Cl Phényl |
| CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H  | CH <sub>2</sub> Phényl                 | Phényl      |
| CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | H  | p Toluène                              | p-Cl Phényl |

12. A titre de nouveaux intermédiaires pour préparer une amine de formule  $H_2N-C R_5 R_6 R_7$ , les composés de formule (III ter) suivants :



5 dans laquelle

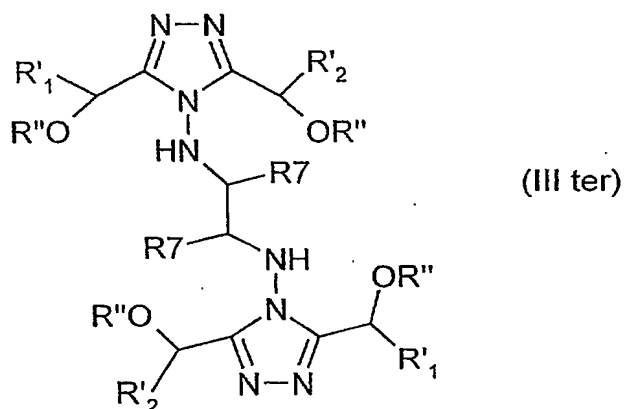
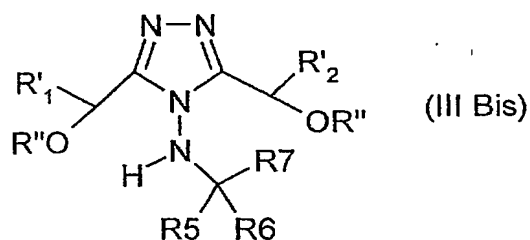
R'1 et R'2 représentent des groupements méthyle,

R'' représente

- un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,
- 10 - un groupement du type  $-(CH_2CH_2O)_nR'''$  où  $n = 1, 2, 3$  ou  $4$ , où  $R'''$  représente un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 4 atomes de carbone,
- un groupement aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,

- un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle
- 5 et R7 a la signification déjà indiquée à la revendication 11.

13. A titre de nouveaux intermédiaires pour préparer une amine de formule  $\text{H}_2\text{N}-\text{CH R}_6 \text{ R}_7$ , les composés de formule (III bis) et (III ter) suivants :



10

- Le 4-[(S)-1-éthyl-2,2-diméthoxyéthylamino]-(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazole
- Le 4-[(R)-1-éthyl-2,2-diméthoxyéthylamino]-(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazole
- 15 Le 4-[(S)-1-éthyl-2,2-diméthoxyéthylamino]-(S,S)-3,5-bis-(1-éthoxyéthyl)-1,2,4-triazole
- Le 4-[(R)-1-éthyl-2,2-diméthoxyéthylamino]-(S,S)-3,5-bis-(1-éthoxyéthyl)-1,2,4-

triazole

Le 4-(1-phenyl-2,2-diméthoxyéthylamino)-(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazole

5 Le 4-(1-éthyl-2,2-diméthoxyéthylamino)-(S,S)-3,5-bis-(1-(2-méthoxyéthyl)éthyl)-1,2,4-triazole

Le 4-(1-éthyl n-butylamino)-(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazole

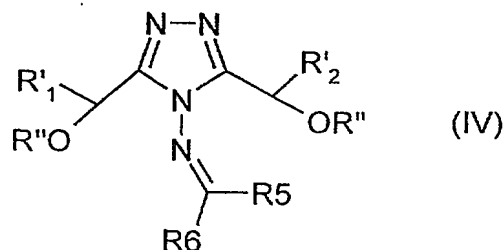
Le 4-(1-éthylisobutylamino)-(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazole

Le 4-(1-phénylpropylamino)-(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazole

Le 4-(1-phényléthylamino)-(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazole

10 Le (hexyl-3,4-diamino)-4,4'-bis-[(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazole].

14 A titre de nouveaux intermédiaires pour préparer une amine de formule  $H_2N-C R_5 R_6 R_7$ , les composés de formule (IV) suivants :



dans laquelle R'1 et R'2 représentent des groupements méthyle,

15 R'' représente

- l'hydrogène
- un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone

~~- un groupement aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone~~

20 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,

- un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1

25 à 6 atomes de carbone, alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle

- ou un groupement  $-(CH_2CH_2O)_n$  R''' dans lequel n représente un nombre

entier allant de 1 à 4 et R''' est un groupe alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 4 atomes de carbone,

R5 représente

- un hydrogène,
- 5 - un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, hydroxy ou amino,
- un groupement cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,
- 10 - un groupement aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,
- 15 - un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,
- 20 R6 représente
  - un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, hydroxy ou amino,
  - un groupement cycloalkyle renfermant de 3 à 7 atomes de carbone
  - 25 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,
  - un groupement aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié
  - 30 renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,
  - un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1



à 6 atomes de carbone, alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,

un groupement  $-\text{CH}_2\text{OR}''''$  dans lequel  $\text{R}''''$  représente un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone ou benzyle

5 ou

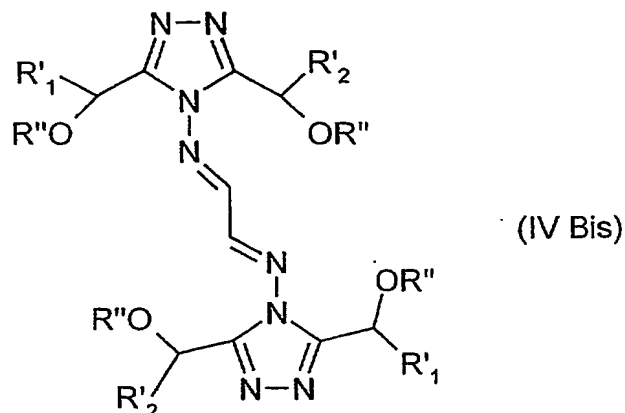
R5 et R6 peuvent former ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle de 5 à 7 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,

10 étant entendu que l'un au moins des radicaux R5 et R6 est un groupe aryle éventuellement substitué dans le cas où  $\text{R}''$  représente l'hydrogène, à l'exception des composés suivants :

| R'1, R'2      | R''                    | R6                   | R5 |
|---------------|------------------------|----------------------|----|
| $\text{CH}_3$ | H                      | p Toluène            | H  |
| $\text{CH}_3$ | H                      | $\text{CH}_2$ phényl | H  |
| $\text{CH}_3$ | H                      | Phényl               | H  |
| $\text{CH}_3$ | H                      | p Cl phényl          | H  |
| $\text{CH}_3$ | H                      | o Cl phényl          | H  |
| $\text{CH}_3$ | H                      | Phényl               | Me |
| $\text{CH}_3$ | H                      | p MeOphényl          | Me |
| $\text{CH}_3$ | H                      | m nitrophényl        | Me |
| $\text{CH}_3$ | H                      | isopropyl            | Me |
| $\text{CH}_3$ | H                      | tertbutyl            | Me |
| $\text{CH}_3$ | $\text{CH}_3$          | Phényl               | H  |
| $\text{CH}_3$ | $\text{CH}_3$          | p Cl Phényl          | H  |
| $\text{CH}_3$ | $\text{CH}_3$          | p Toluène            | H  |
| $\text{CH}_3$ | $\text{C}_2\text{H}_5$ | Phényl               | H  |

15

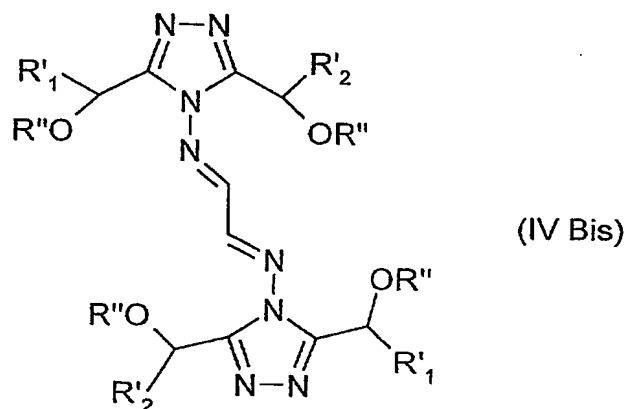
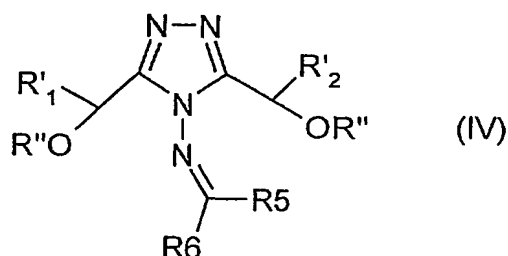
15. A titre de nouveaux intermédiaires pour préparer une amine de formule  $\text{H}_2\text{N}-\text{C R5 R6 R7}$ , les composés de formule (IV bis) suivants



dans laquelle R'1 et R'2 représentent des groupements méthyle,  
et R'' représente

- 5 - un groupement alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone
- un groupement aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, ou alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle,
- 10 - un groupement aralkyle renfermant de 7 à 16 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle ou
- un groupement  $-(CH_2CH_2O)_n$  R''' dans lequel n représente un nombre entier allant de 1 à 4 et R''' est un groupe alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 4 atomes de carbone.
- 15

16. A titre de nouveaux intermédiaires pour préparer une amine de formule  $H_2N-C R_5 R_6 R_7$ , les composés de formule (IV) et (IV bis) suivants :



- La N-[(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazol-4-yl]-2,2-diméthoxyéthylimine
- 5 La N-[(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazol-4-yl]-n butylimine
- La N-[(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazol-4-yl]-isobutylimine
- Le N-[(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazol-4-yl]-acétate d'éthylimine
- La N-[(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazol-4-yl]-1-phényl-éthylimine
- La N-[(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazol-4-yl]-1-méthyl-2,2-diméthoxyéthylimine
- 10 La bis-[N-[(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)-1,2,4-triazol-4-yl]-méthylimine]
- 
- La N-[(S,S)-3,5-bis-(1-éthoxyéthyl)-1,2,4-triazol-4-yl]-2,2-diméthoxyéthylimine
- La N-[(S,S)-3,5-bis-(1-(2-méthoxyéthoxy)éthyl)-1,2,4-triazol-4-yl]-2,2-diméthoxyéthylimine.
17. Procédé selon l'une des revendications 4 à 6 et 16, caractérisé en ce que, en outre, l'on sépare par chromatographie liquide haute
- 15 performance, éventuellement chirale, les stéréoisomères de formule (III) ou (III bis).

18. Un diastéréoisomère d'un composé de formule (III bis) obtenu selon le procédé de la revendication 17, énantiomériquement pur.

19. Procédé selon l'une des revendications 3 et 5, caractérisé

en ce que, en outre, l'on sépare par cristallisation les diastéréoisomères de formule (II bis).

20. Un diastéréoisomère d'un composé de formule (II bis) obtenu selon le procédé de la revendication 19, énantiomériquement pur.

5 21. Le bromure de 1-benzyl-4-[(R)-1-phényl-2,2-diméthoxyéthyl-amino]-(S,S)-3,5-bis-(1-méthoxyéthyl)1,2,4-triazolium, énantiomériquement pur.

**DÉPARTEMENT DES BREVETS**

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

**DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S)** Page N° **1/2**

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 300301

|  |                             |  |
|--|-----------------------------|--|
| <b>Vos références pour ce dossier</b><br>(facultatif)  |                             | BIF023109/FR   |
| <b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>  |                             | 0209674  |
| <b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum)  |                             |  |
| Procédé de préparation d'amines primaires.   |                             |  |
| <b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b>  |                             |  |
| CLARIANT (FRANCE)  |                             |  |
| <b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages). |                             |  |
| <b>Nom</b>   |                             | SERRADEIL ALBALAT  |
| <b>Prénoms</b>   |                             | Muriel   |
| <b>Adresse</b>   | <b>Rue</b>                  | Résidence Villa Médicis, rue des Casements,                        |
|  | <b>Code postal et ville</b> | 18 4 1 2 0 PERTUIS, France   |
| <b>Société d'appartenance</b> (facultatif)   |                             |  |
| <b>Nom</b>   |                             | VALLEJOS   |
| <b>Prénoms</b>   |                             | Jean-Claude  |
| <b>Adresse</b>   | <b>Rue</b>                  | Le Borghèse, 267 avenue du Prado,                                  |
|  | <b>Code postal et ville</b> | 13 0 0 8 MARSEILLE, France   |
| <b>Société d'appartenance</b> (facultatif)   |                             |  |
| <b>Nom</b>   |                             | ROUSSEL  |
| <b>Prénoms</b>   |                             | Christian  |
| <b>Adresse</b>   | <b>Rue</b>                  | 535 route de la Louve,   |
|  | <b>Code postal et ville</b> | 13 4 0 0 AUBAGNE, France   |
| <b>Société d'appartenance</b> (facultatif)   |                             |  |
| <b>DATE ET SIGNATURE(S)</b><br><b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b><br><b>OU DU MANDATAIRE</b><br>(Nom et qualité du signataire)   |                             | Le 30 Juillet 2002<br>Georges PERIN N°92.1191<br>RINUY, SANTARELLI |

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2.2.  
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

CB 113 W / 300331

|   |                      |  |
|---|----------------------|--|
| Vos références pour ce dossier<br>(facultatif)  |                      | BIF023109/FR   |
| N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL  |                      | 0209674  |
| TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)  |                      |  |
| Procédé de préparation d'amines primaires.  |                      |  |
| LE(S) DEMANDEUR(S) :  |                      |  |
| CLARIANT (FRANCE)   |                      |  |
| DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages). |                      |  |
| Nom   |                      | WILHELM  |
| Prénoms   |                      | Didier   |
| Adresse   | Rue                  | 9, rue Marcel Sembat,  |
|   | Code postal et ville | 92130 ISSY-LES-MOULINEAUX, France.                                 |
| Société d'appartenance (facultatif)   |                      |  |
| Nom   |                      |  |
| Prénoms   |                      |  |
| Adresse   | Rue                  |  |
|   | Code postal et ville |  |
| Société d'appartenance (facultatif)   |                      |  |
| Nom   |                      |  |
| Prénoms   |                      |  |
| Adresse   | Rue                  |  |
|   | Code postal et ville |  |
| Société d'appartenance (facultatif)   |                      |  |
| Nom   |                      |  |
| Prénoms   |                      |  |
| Adresse   | Rue                  |  |
|   | Code postal et ville |  |
| Société d'appartenance (facultatif)   |                      |  |
| DATE ET SIGNATURE(S)<br>DU (DES) DEMANDEUR(S)<br>OU DU MANDATAIRE<br>(Nom et qualité du signataire)   |                      | Le 30 Juillet 2002<br>Georges PERIN N°92.1191<br>RINUY, SANTARELLI |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☒ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**